

KIN

J. v. E

BUD

# JAHRBUCH
FÜR
# KINDERHEILKUNDE
## UND PHYSISCHE ERZIEHUNG

Herausgegeben von


J. v. BOKAY
BUDAPEST

A. CZERNY
BERLIN

E. FEER
ZÜRICH

O. HEUBNER
DRESDEN

E. MORO
HEIDELBERG



104., der dritten Folge 54. Band

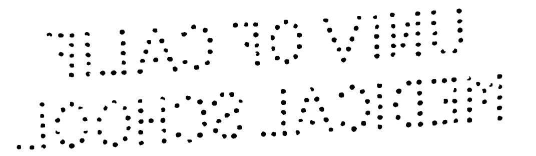

Mit zahlreichen Abbildungen im Text
und dem
Sach- und Namenregister zu den Bänden CI—CV.





BERLIN 1924
VERLAG VON S. KARGER
KARLSTRASSE 15

Altenburg,
Piererscher Hofbuchdruckerei
Stephan Geibel & Co.



# Inhalts-Verzeichnis.

## Original-Arbeiten.

Seite

I.

(Aus dem St.-Anna-Kinderspitale [Primarius Dr. *Romeo Monti*] und dem pathologisch-anatomischen Institute der Universität zu Wien.)

# Über akute aleukozytämische Leukämie im Kindesalter.

Von

Dr. phil. et med. H. BAAR.

In dem Chaos der klinischen Krankheitsbilder, die unter dem Namen Pseudoleukämie zusammengefaßt wurden, hat *Pinkus*[32]) eine klinische und pathologisch-anatomische Einheit erkannt, welche den gleichen Verlauf und die gleichen histologischen Veränderungen zeigt wie die Leukämie und sich von ihr nur durch den Blutbefund unterscheidet. Es fehlt der Pseudoleukämie im Sinne *Pinkus*' die Leukozytenvermehrung, es ist dagegen eine relative Lymphozytose für diese Krankheit charakteristisch. Die Bezeichnung Pseudoleukämie (*Cohnheim-Pinkus*) hat sich für diese Krankheit nicht allgemein eingebürgert, es wurden andere Namen, wie aleukozytämische Leukämie [*Waterhouse*[151])], Aleukämie (*Pappenheim*) eingeführt und, nachdem neben der von *Pinkus* einzig anerkannten lymphatischen Form noch eine myeloische nachgewiesen wurde, von *Schridde*[132]) die Bezeichnungen aleukämische Lymphadenose und aleukämische Myelose vorgeschlagen.

Trotzdem bereits 22 Jahre vorher *Ebstein*[30]) in seiner bekannten Arbeit über akute Leukämie auch zwei Fälle akuter Pseudoleukämie aus der Literatur zitierte und zwei ähnliche Fälle eigener Beobachtung beschrieb und *Fränkel*[40]) 4 Jahre vorher über einen Fall akuter Pseudoleukämie berichtete, hielt *Pinkus* die Existenz einer akuten Pseudoleukämie für nicht erwiesen. Erst durch die Untersuchungen von *Moritz*[100], [101]), *Mager* und *Sternberg*[94]), *Waterhouse*[151]) und anderen ist die Existenz einer akuten Pseudoleukämie im Sinne *Pinkus*' erwiesen worden. Die Zahl der im Kindesalter einwandfrei beobachteten Fälle ist noch immer eine beschränkte.

Bereits im Jahre 1870 wurde ein anscheinend hierher gehöriger Fall von *Eberth*[29]) beschrieben. Trotzdem der Fall, dem damaligen Stande der hämatologischen Technik entsprechend, nur mangelhaft untersucht erscheint, können wir

mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es sich um eine lymphatische Leukämie handelte.

*Leube*[89]) und nachher *Arneth*[3]) beschrieben einen Fall von rapid verlaufender schwerer Anämie, mit gleichzeitiger leukämischer Beschaffenheit des Blutes, wobei die absolute Zahl der Leukozyten nur eine sehr geringe Vermehrung zeigte.

*Geißler* und *Japha*[45]) beschreiben einen Fall von akuter Leukämie mit zeitweise fehlender, zeitweise geringer Leukozytenvermehrung.

*Jewett*[77]) beschreibt zwei Fälle kindlicher akuter Leukämie mit fehlender respektive sehr geringer Leukozytenvermehrung. Wir wollen diese Fälle hier erwähnen mit der Bemerkung, daß sie nicht als einwandfrei gelten können, da bei beiden der Obduktionsbefund fehlt und wir gewisse, für die akute Leukämie charakteristische Erscheinungen wie hämorrhagische Diathese und Veränderungen der Mundschleimhaut vermissen.

*Türk*[144]) berichtet über 2 Fälle alymphämischer akuter Lymphomatose im Kindesalter mit typischem Krankheitsverlaufe.

*Gilbert* und *Weil*[47]) beschreiben einen Fall akuter Leukämie bei einem 9jährigen Kinde mit verminderter Zahl der weißen Blutkörperchen.

*Mosse*[102]) berichtet von einem 11jährigen Knaben, der unter den Symptomen eines „Morbus maculosus Werlhofi“ erkrankte. Der klinische Verlauf, der hämatologische und histologische Befund ließen den Fall als akute aleukozytämische, lymphatische Leukämie erkennen.

*Senator*[135]) beschreibt einen Fall von aleukozytämischer lymphatischer Leukämie bei einem 13jährigen Mädchen.

In der Arbeit von *Benjamin* und *Sluka*[9]) finden wir einen Fall von akuter alymphämischer Lymphomatose (Nomenklatur *Türks*) beschrieben.

*Potpeschnigg*[121]) beschreibt einen Fall akuter kindlicher Leukämie, der in zwei durch eine kurzdauernde Remission getrennten Perioden verlief, von welchen die erste das Bild einer aleukozytämischen Leukämie bot.

*Kränzle* und *Rehn*[82]) beschreiben unter dem Titel „ein bemerkenswerter Fall von Leukämie bei einem 9jährigen Knaben“ eine schwere hämorrhagische Diathese mit Haut- und Schleimhautblutungen, subperiostalen Hämatomen. *Ehrlich* lehnte in diesem Falle auf Grund des Blutbildes die Diagnose Leukämie ab. Da auch der Obduktionsbefund und die histologische Untersuchung keine für die Leukämie charakteristischen Veränderungen zeigten, können wir diesen Fall nicht zu den

einwandfrei festgestellten Fällen aleukozytämischer Leukämien des Kindesalters hinzuzählen.

*Esser*[36]) beschreibt einen Fall von aleukozytämischer Myeloblastenleukämie bei einem 8 jährigen Knaben. Der Fall wird von *Esser* als Myeloblastenchloroleukämie mit perniziöser aplastischer Anämie aufgefaßt.

*Bezy*[10]) beschreibt einen Fall von akuter Leukämie mit fehlender Leukozytenvermehrung im Blute bei einem 7 jährigen Mädchen.

*Schippers*[127]) beschreibt einen Fall von aleukämischer Lymphadenose bei einem 7 jährigen Knaben. Die Zurechnung dieses Falles zu den *akuten* Leukämien ist nicht einwandfrei.

*Reid, Calwell, Thomson*[125]) berichten über die Erkrankung eines 10 jährigen Knaben, die von ihnen als noduläre Leukämie im Sinne von *Gordon Ward*[149]) mit aleukämischem Blutbilde aufgefaßt wird.

*Löwenstein*[92]) beschreibt einen Fall akuter Aleukämie bei einem 1 jährigen Knaben. In diesem Falle lymphatischer Leukämie ist der Befund von Blutbildungsherden in der Leber, Milz und den Nieren, sowie leukozytäre Herde mit Myeloblasten, neutro- und eosinophilen Leukozyten in der Milz bemerkenswert.

*Lehndorff*[88]) demonstrierte in der Wiener Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde einen Fall von aleukozytämischer Mikromyekoblastenleukämie bei einem 8 jährigen Mädchen.

Unter den von *Panton* und *Tidy*[112]) beschriebenen Fällen atypischer Leukämien ist ebenfalls ein Fall akuter aleukozytämischer Myeloblastenleukämie bei einem 14 jährigen Knaben zu finden. Es ist der Fall 4 der betreffenden Arbeit.

*Roß*[126]) hat drei Fälle akuter myeloischer Leukämie beschrieben, welche zum Teil nur zeitweise aleukozytämisch verliefen. Es waren Kinder im Alter von 3¼ bis 6 Jahren.

Höchstwahrscheinlich gehört auch der von *Barker*[6]) unter dem Titel „Fatale Anämie unbekannter Ursache bei einem 5 jährigen Kinde mit ungewöhnlichen Zellen im Blute“ beschriebene Fall zu den aleukozytämischen Leukämien.

Das gleiche gilt von dem von *Schwarz*[133]) demonstrierten Falle extremer Leukopenie.

Von kindlichen akuten Leukämien, welche zeitweise einen aleukozytämischen Blutbefund aufwiesen, sind die von *Churchill*[24]), *Acuna*[1]) (Fall 2 seiner Arbeit), *Huber*[72]), *Treadgold*[148]), *Ward*[149]), *Heß* und *Isaac*[60]), *Reh*[123]) beschriebenen Fälle zu erwähnen.

Bei der Zusammenstellung obiger Fälle wurde auf eine strenge Trennung zwischen akuter und chronischer Leukämie geachtet. Denn noch heute gilt über die Beziehungen der akuten zur chronischen Leukämie das von *Pinkus* Gesagte: „Von der Klarstellung der Ätiologie ist zu erhoffen, daß wir Auskunft darüber erhalten, ob es sich hier um denselben pathologischen Vorgang mit verschiedener Verlaufsweise oder um verschiedene Krankheiten mit ähnlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen handelt.“ Ja, gewisse Erfahrungen der letzten Jahre sprechen sogar für die zweite Annahme, so die Feststellung der Beziehungen zwischen Sepsis und akuter Leukämie (*Herz*, *Erb* u. a.), die Kenntnis der infektiösen Myelozytose [*Jungmann* und *Grosser*[78])] und der myeloischen Metaplasie bei verschiedenen Infektionskrankheiten wie Scharlach, ferner der lymphatischen Reaktion bei Infektionskrankheiten [*Cabot*[19]), *Deussing*[27]), *Jagic* und *Schiffner*[75]), *Baar*[4])]. *Sternberg*[140]) geht sogar so weit, die akute myeloische Leukämie als eigene Krankheit zu leugnen, und auch *Pappenheim*[28]) spricht von einer leukämoiden Sepsis. *Ward*[150]) spricht von einer sekundären oder symptomatischen Leukämie bei Sepsis und trennt diese von der primären Leukämie.

Bei der Diagnose „akute Leukämie“ kommt es, wie *Fränkel*[40]) in seiner klassischen Schilderung dieser Krankheit bemerkt, auf die Feststellung der Tatsache an, daß die Krankheit plötzlich einsetzte und von Anfang an mit Erscheinungen einherging, die wir bei der chronischen Leukämie erst in einer späteren Periode derselben auftreten sehen. Auch *Herz*[54, 56]) betont die Notwendigkeit, zwischen akuter und chronischer Leukämie scharf zu unterscheiden, und hält es für wahrscheinlich, daß alle als akute Leukämie beschriebenen Fälle, welche der sogenannten typischen Form nach *Gilbert* und *Weil*[46, 47]) entsprechen, zur chronischen Leukämie zu zählen sind. Auch *Kleinschmidt*[80]) beging den Fehler, bei seiner Einteilung der akuten lymphatischen Leukämie des Kindesalters in 7 Gruppen nicht scharf genug die akute Leukämie von der chronischen zu trennen. Er unterscheidet eine Form der akuten lymphatischen Leukämie mit vorwiegender Schwellung der peripheren Lymphdrüsen, eine mit besonders starker Schwellung der mediastinalen und bronchialen Lymphdrüsen, eine dritte mit dem Mikuliczschen Symptomenkomplexe, das Chlorom, ferner Formen, bei welchen entweder die Anämie oder die hämorrhagische Diathese oder endlich die nekrotisierenden oder gangräneszierenden Prozesse an den Tonsillen und dem Zahnfleische im Vordergrunde der Krankheit stehen. Die drei ersten Formen

dürften zum größten Teile der chronischen Leukämie zuzuzählen sein. Diese Erwägungen waren die Ursache, daß wir die Einreihung der von *Jewett* und *Schipper* beschriebenen Fälle als zweifelhaft bezeichneten. Das gleiche gilt von einem von *Lawatschek*[85]) beschriebenen Fall. Wegen der Ähnlichkeit des Blutbildes mit dem einer aplastischen Anämie wird der Fall noch zu erwähnen sein.

Der von *Lehndorff*[87]) als akute Leukämie mit Hautexanthem beschriebene Fall muß ebenfalls zu den chronischen gezählt werden.

Nun wollen wir zur Besprechung unserer eigenen Fälle übergehen.

*Fall 1.* Die 7jährige *Olga E.* wurde am 1. September 1917 mit folgender Anamnese in das St.-Annen-Kinderspital aufgenommen: Vor 3 Wochen erkrankte das Kind mit Mattigkeit und Appetitlosigkeit. Seit dieser Zeit fieberte das Kind in der Nacht und hatte zeitweise nächtliche Delirien. Es klagt über Schmerzen in der Brust. Kein Erbrechen. Der Stuhl war immer regelmäßig. Kein Husten. Seit der Erkrankung bemerken die Angehörigen der Kleinen eine zunehmende Blässe. Zirka 2 Wochen vor der Aufnahme traten Blutungen der Mundschleimhaut auf. Kein Nasenbluten. Zirka 1 Woche vor der Aufnahme zeigten sich kleine rote Flecke am ganzen Körper. Die Schwäche wird seit Beginn der Krankheit immer stärker. Keine Atembeschwerden. Das Mädchen kam als sechste normale und rechtzeitige Geburt zur Welt. Die Mutter hat vorher zweimal abortiert. Die Eltern sind gesund. Das Kind wurde bei der Mutterbrust aufgezogen. Es lernte laufen mit 17 Monaten. Dentitionsbeginn unbekannt.

Bei der Aufnahme bot sich folgender Status praesens:

Schwaches Mädchen bei vollem Bewußtsein. Nimmt im Bette Seitenlage ein. Es bestehen Zeichen hochgradiger Schwäche und Mattigkeit: Wenn das Kind aufgerichtet und nicht unterstützt wird, sinkt es sofort wieder zurück. Die Haut fühlt sich heiß an. Sie ist auffallend blaß und am ganzen Körper von stecknadelkopfgroßen Blutungen durchsetzt. Die blasse Haut hat einen deutlichen, gelblichen Ton. Die Blutungen sind am zahlreichsten am Stamme, im Gesicht nur wenige Hautblutungen. Neben den erwähnten punktförmigen bis stecknadelkopfgroßen, ziemlich regelmäßig runden, braunrot gefärbten noch vereinzelte andere in der Fläche mehr ausgedehnte, unregelmäßig begrenzte, blaugrüne Flecke. Am Skelett keine pathologischen Besonderheiten zu sehen. Keine auffallende Druckschmerzhaftigkeit der Knochen. In beiden Submaxillargruben einige indolente, erbsengroße, untereinander und mit der Umgebung nicht verwachsene Drüsen tastbar. Die Haut darüber unverändert. Sonst nirgends Drüsenschwellungen. Die Untersuchung des Nervensystems ergab außer einer allgemeinen Empfindlichkeit und Gereiztheit nichts Besonderes. Patientin klagt über beiderseitige Ohrenschmerzen und hört schlecht. Keine genauere Untersuchung des Ohres. Die Conjunctivae palpebrarum auffallend anaemisch. Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergab keine Hämorrhagien. Die Mund- und Lippenschleimhaut auffallend anämisch. Gingivalhämorrhagien und Ecchymosen der Gaumenschleimhaut. Am harten Gaumen in der Gegend des rechten Dens caninus ein hellerstückgroßes, mißfärbiges Ulkus. Starker Foetor ex ore. Keine Zeichen von Nasenblutungen. Atemfrequenz normal. Normaler Perkussions- und Auskultationsbefund der Lungen. Herzfigur normal. Töne rein. Tachy-

kardie. Der stumpfe untere Leberrand überragt den Rippenbogen um ca. $2^1/_2$ Fingerbreiten. Die Milz ist als harter Tumor $2^1/_2$ Fingerbreiten unter dem linken Rippenbogen tastbar. Beide Organe druckempfindlich. Über dem Traubeschen Raum leerer Schall. Blutbefund am Tage der Aufnahme: Erythrozyten 1 060 000, Hämoglobin (Sahli) 22%, Färbeindex 1,03, Leukozyten 2000, Blutplättchen fehlen fast vollständig, Leukozyten differentiell: polymorphkernige neutrophile Leukozyten 8,5 %, Lymphozyten und lymphoide Zellen (darunter pathologische Formen 23,5%) 87,3%, eosinophile Leukozyten 0,2 %, Mastzellen 0, Türksche Reizungsformen 4 %. Rotes Blutbild: Mäßige Anisozytose und sehr geringe Poikilozytose. Bei der Durchsicht mehrerer Präparate wurde nur ein kernhaltiges rotes Blutkörperchen, und zwar ein Normoblast gesehen. Keine polychromatophilen Erythrozyten. Weißes Blutbild: Die wenigen polymorphkernigen, neutrophilen Leukozyten alle mit sehr stark gelapptem Kerne und dichten feinen, neutrophilen Granula. Die als Lymphozyten und lymphoide Zellen zusammengefaßten Elemente sind nur zum Teil echte Lymphozyten mit pachychromatischem Kerne, zum Teil sind es Zellen von der Größe der kleinen und mittelgroßen Lymphozyten mit schwach basophilem, schmalem Protoplasmasaume und einem hellen, einige Nukleolen enthaltenden Kerne, der also die Charaktere eines leptochromatischen Myeloblastenkernes trägt. Unter den in dieser Gruppe zusammengefaßten Zellen auch einige Riederformen. Die Türkschen Reizungsformen durchweg typische, große Zellen mit stark basophilem Plasma. Die Oxydasereaktion ergab bei einem kleineren Teile der mononukleären Elemente ein positives Resultat, während sie bei den anderen negativ ausfiel. Die Prüfung auf Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypotonische Kochsalzlösungen ergab bei einer Konzentration von 0,58% NaCl-schwache Hämolyse. Die Gerinnungszeit des Blutes, geprüft nach der Methode von Sahli-Fonio, betrug $2^1/_2$ Minuten. Das Blut erwies sich sowohl in den eigenen als auch in den im Paltauffschen Institute ausgeführten Untersuchungen als steril. Pirquetsche Reaktion positiv. Wassermannsche Reaktion negativ. Der zweite, am 3. IX. 1917 ausgeführte Blutbefund ergab: Erythrozyten 870000, Leukozyten 2000, Hämoglobin (Sahli) 17,5 %, Farbeindex 1. Das rote und weiße Blutbild glich vollkommen dem früheren. Unter zunehmender Schwäche erfolgte am 5. 9. 1917 der Exitus letalis.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Prof. *Erdheim*): Hochgradige allgemeine Anämie. Die Lymphdrüsen des Halses, des Mediastinums sowie des Mesenteriums mäßig vergrößert, z. T. von hellroter, z. T. von dunkelroter Farbe. In beiden Tonsillen vereinzelte ältere Pfröpfe, in der linken eine bohnengroße Höhle mit mißfarbigem Rand und einem Gerinnsel, welches im Begriffe ist, nach außen auszubrechen. Rechts am Palatum durum ein etwa hellergroßer Substanzverlust der Schleimhaut mit speckigem Belag. Lobulärpneumonische Herde in beiden Unterlappen sowie im rechten Ober- und Mittellappen. Frische fibrinöse Pleuritis beiderseits. Tuberkulöser Primärherd im rechten Unterlappen und käsige Tuberkulose der rechtsseitigen Hiluslymphdrüsen. Tigerung des Herzens und subendokardiale Ecchymosen. Milz 13 : 9 : 4,5 cm groß; die Kapsel zart, glatt und glänzend, die Trabekularinsertionen grübchenförmig eingezogen. Am Hilus erscheint das Milzgewebe nicht bläulichrot wie sonst überall, sondern in Form konfluierender, nicht prominenter, auch durch die Konsistenz nicht unterschiedlicher Herde ganz licht, graurot. Die Konsistenz etwa normal. Auf der Schnittfläche ein sehr buntes Bild: das Follikulargewebe wie netzartig, die Trabekel wenig vortretend, die Pulpa düster rot und vorquellend. Fast die Hälfte des Milzgewebes zeigt

jedoch ein anderes Bild: multiple, recht scharf, wenn auch zackig begrenzte, durchschnittlich 1 cm große Herde, welche jeweils ein großes, aus Arterie und Vene bestehendes Gefäßbündel als Zentrum besitzen, fallen durch ihre lichtgraurote Farbe sowie dadurch auf, daß das Niveau gegen das übrige Milzgewebe deutlich eingesunken ist; diese lichten Herde sind ebenfalls Milzgewebe mit Trabekeln und erreichen nur am Hilus die Kapsel, welche an dieser Stelle vereinzelte Ecchymosen aufweist. Hämosiderose und fettige Degeneration der Leber. Im Cökum ein hanfkorngroßes uncharakteristisches Geschwür. Das Knochenmark dunkelrot. Ecchymosen der Haut, der Pleura, des Perikards, des Myokards, des Omentum, Ligamentum suspensorium hepatis, des Peritonealüberzugs der Harnblase, der rechten Nebennierenkapsel des Nierenbeckens sowie stellenweise der Payerschen Plaques des Dünndarmes. Im Mittelohr beiderseits eitriges Exsudat. Die Spangiosa des Os petrosum völlig durchblutet und dunkelrot.

Aus dem Knochenmarke des Femur und der Rippe, sowie aus einigen Lymphdrüsen wurden Ausstriche verfertigt und nach Pappenheims panoptischer Methode gefärbt. Außerdem wurden zwecks histologischer Untersuchung verschiedene Organe in 4 % Formollösung fixiert und die Paraffinschnitte mit Eosin-Hämalaun, Lithionkarmin, May-Grünwalds Farbstoff, nach Pappenheim, sowie mit Ehrlichs Triazid gefärbt.

*Knochenmark:* Im Ausstrichpräparat überwiegen Zellen von der Größe der mittleren Lymphozyten mit basophilem, ungranuliertem Plasma und Kernen, die ein zartes hellgefärbtes, leptochromatisches Chromatinnetz besitzen und einige Nukleolen enthalten. Zahlreiche isolierte Kerne von gleicher Beschaffenheit. Typische kleine Lymphozyten mit pachychromatischem Kerne in geringer Zahl. Spärlich neutrophile und ganz vereinzelt eosinophile Myelozyten. Vereinzelt auch neutrophile polymorphkernige Leukozyten. Ganz vereinzelte Megakaryozyten. Die Zahl der roten kernhaltigen Blutkörperchen erscheint im Vergleiche mit Ausstrichen normalen roten kindlichen Knochenmarkes nicht vermindert. Es sind meist Normoblasten, häufig mit pyknotischem Kerne, nur wenige Megaloblasten. Vereinzelt Mitosen in Zellen mit basophilem, wabig gebautem, ungranuliertem Plasma. Die Oxydasereaktion bei der oben beschriebenen vorherrschenden Zellart positiv. Die Schnitte zeigen ein sehr zellreiches Gewebe. Keine Fettzellen. Die Zellen des Knochenmarkes zum größten Teil ungranuliert, hier und da Myelozyten, ferner Erythroblasten. Stellenweise Hämorrhagien. Hier und da dichte, perivaskuläre Anhäufungen von kleinen ungranulierten Zellen mit dunkel gefärbtem Kerne.

*Lymphdrüsen:* In den Ausstrichpräparaten der Lymphdrüsen sieht man mehr Zellen mit blassem, leptochromatischem Kerne, welcher einige Nukleolen enthält, und die ein basophiles Plasma ohne Granulation besitzen, also den Myelo-

blasten entsprechen, als typische kleine Lymphozyten. Vereinzelt sind auch Myelozyten (durchwegs neutrophile) und kernhaltige rote Blutkörperchen zu sehen. Die Schnitte bieten ein sehr buntes Bild. Es ist keine Spur von Follikeln mit Keimzentren zu sehen. Das ganze Gewebe eines Lymphknotens erscheint bei schwacher Vergrößerung wie ein lockeres Netzwerk, gebildet aus breiten verzweigten, hellen, rötlich gefärbten Streifen und dunkelblauen Maschen. Der Vergleich mit einem Netzwerk entspricht insofern nicht ganz der Wirklichkeit, als auch isolierte helle, rötliche Flecke, welche am Schnitte mit dem übrigen Netzwerk nicht im Zusammenhange stehen, zu sehen sind. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß die dunkelblauen Maschen aus kleinen, dicht gedrängten Lymphozyten bestehen, während die Streifen aus Herden myeloischer Metaplasie bestehen, welche zum Teil von Hämorrhagien durchsetzt sind. In diesen Herden sind neben zahlreichen Erythrozyten und Myeloblasten wenige neutrophile Myelozyten, vereinzelte eosinophile Myelozyten, Erythroblasten und ganz vereinzelte Megakaryozyten zu sehen. Im Zentrum der meisten beschriebenen Streifen und Flecke ist eine Arterie und eine Vene zu sehen. In anderen Lymphdrüsen überwiegt das lymphadenoide Gewebe, das gewuchert erscheint, keine typischen Follikel mit Keimzentren aufweist, aber auch von Herden myeloischen Gewebes durchsetzt ist.

*Milz:* Hier und da deutliche Malpighische Follikel. An den Trabekeln nichts Besonderes. Die Milz erscheint aus zweierlei scharf gegeneinander getrennten Gewebsarten zusammengesetzt. Es sind breite Streifen und Inseln zu sehen, in welche zahlreiche Erythrozyten, dazwischen Erythroblasten, Myelozyten, Myeloblasten, ganz vereinzelt auch Megakaryozyten zu finden sind. Diese Stellen entsprechen myeloischem Gewebe, das an mehreren Stellen von Hämorrhagien durchsetzt ist. Daß auch die Stellen mit Hämorrhagien myeloischem Gewebe entsprechen, ist daraus zu ersehen, daß auch hier die oben genannten, im Blute nicht vorhandenen myeloischen Elemente zu finden sind. Zwischen diesen Streifen und Flecken ist von einer normal strukturierten Pulpa nichts zu sehen, sondern breite, bei schwacher Vergrößerung dunkelblau erscheinende Partien, welche bei May-Grünwald-Färbung ihre Zusammensetzung aus kleinen, ungranulierten Zellen mit dunkelblau tingiertem Kerne und schmalem Protoplasmasaume zeigen. Hier und da ist in diesen Partien eine Gefäßgabel zu sehen. Wenn — was nur an wenigen Stellen der Fall ist — die Lymphozytenanhäufung zirkumskript und kugelig ist,

so unterliegt es keinem Zweifel, daß wir Malpighische Follikel vor uns haben. An den meisten Stellen jedoch sind diese Lymphozytenhaufen verbreitet, zackig begrenzt, und man sieht die Anhäufungen um zwei verschiedene Gefäßgabeln durch breite, ebenfalls aus Lymphozyten gebildete Straßen miteinander kommunizieren.

*Leber:* Ein großer Teil der Leberzellen befindet sich im Zustande der fettigen Degeneration. Die Verfettung betrifft hauptsächlich die der Vena centralis benachbarten Azinuspartien. Die Leberkapillaren normal weit. Inter- und intraazinös dichte Anhäufungen von Rundzellen. Diese Zellen besitzen durchwegs ein ungranuliertes Plasma; sie entsprechen ganz den kleinen Blutlymphozyten. Es ist reichlich gelbes Pigment in der Leber vorhanden.

*Niere:* Keinerlei Zellanhäufungen oder Infiltrationen. Schnitte durch Hautstellen mit Ecchymosen zeigten keine Zellanhäufungen in der Wand der Gefäße, wie sie *Benda*[7]) als Vorbedingung der Blutung betrachtet. Ein Schnitt durch das im Sektionsprotokoll erwähnte Darmgeschwür zeigt einen Defekt der Mukosa und eine mächtige Infiltration der Submukosa mit Rundzellen.

*Fall 2.* Die 3 Jahre alte *Elisabeth K.* war bei der am 5. VIII. 1918 erfolgten Spitalsaufnahme seit 2 Monaten krank. Die Krankheit bestand in zunehmender Blässe, Appetitlosigkeit und Schwäche. In der letzten Zeit traten auch kleine, rote Flecke am ganzen Körper und Blutungen aus dem Zahnfleische auf. Ödeme im Gesicht zeigten sich erst in den letzten Tagen. Der Stuhl war immer regelmäßig und von normaler Beschaffenheit. Das Kind war eine erste, rechtzeitige und normale Geburt. Es wurde bei der Flasche aufgezogen, hatte die erste Dentition zur normalen Zeit und lernte zur normalen Zeit laufen. Die Eltern des Mädchens sind gesund. Das Kind lebte unter guten hygienischen Bedingungen.

Bei der Aufnahme wurde folgender Status praesens erhoben: Schwaches, hochgradig anämisches Mädchen. Leichte Somnolenz. Haut von gelblichweißer Farbe. Am Rumpfe und den Extremitäten vereinzelte stecknadelkopfgroße und über stecknadelkopfgroße Ecchymosen. An den unteren Extremitäten einige hellerstückgroße pigmentierte Narben. Das Gesicht gedunsen, insbesondere die Haut der Oberlider ödematös. Sonst nirgends Ödeme. Fettpolster reichlich. Temperatur 37,8°. Das Skelett kräftig, ohne Zeichen von Rachitis. Die submaxillaren Drüsen deutlich vergrößert bis haselnußgroß. indolent, gegen die Haut und die Unterlage verschieblich. Die Haut über diesen Drüsen unverändert. Die übrigen der Palpation zugänglichen Drüsen nicht vergrößert. Starker Foetor ex ore. Am Zahnfleische in der Gegend der oberen Incisivi eine unscharf begrenzte, schmierig graubraun belegte Stelle. Zunge feucht, nicht belegt. Rachenschleimhaut blaß. Stimme etwas heiser. Lungen in normalen, respiratorisch verschieblichen Grenzen. Perkussionsschall hell. Normales Vesikuläratmen ohne Nebengeräusche. Die relative Herzdämpfung reicht nach rechts bis ca. 1/2 Fingerbreite über den rechten Sternalrand, links außen bis zur linken Mamillarlinie, links oben

zum dritten Interkostalraume. Töne rein, etwas dumpf, zweiter Pulmonalton leicht akzentuiert. Deutliche epigastrische Pulsation. Puls rhythmisch, beschleunigt (126 p. M.), Abdomen im Thoraxniveau. Keine Druckempfindlichkeit. Leber nicht vergrößert, Milz knapp unterhalb des linken Rippenbogens tastbar. Im Harn kein Eiweiß, keine Urobinilogenvermehrung. Blutbefund: Erythrozyten 1040000, Leukozyten 4200, Hämoglobin (Sahli) 28%, Färbeindex 1,3. Differentielle Auszählung der Leukozyten: polymorphkernige neutrophile 18 %, lymphoide Zellen und typische Lymphozyten 75 %, große mononukleäre Leukozyten 1,5 %, Mastzellen 1 %, Türkische Reizungsformen 4,5 %, eosinophile Leukozyten 0, Myelozyten 0. Rotes Blutbild: Poikilozytose und Anisozytose (ausgesprochene Mikrozyten und Makrozyten), keine Polychromasie, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen, keine punktierten Erythrozyten. Weißes Blutbild: Die in der Rubrik „lymphoide Zellen und typische Lymphozyten" zusammengefaßten Zellen in ihrer Mehrzahl kleine Zellen mit sehr schmalem basophilem Plasma und rundem, dunklem, pachychromatischem Kerne, also typische kleine Lymphozyten. Daneben sind auch große Lymphozyten, z. T. mit Azurgranulation und Zellen, die sich in ihrer Größe kaum von den kleinen Lymphozyten unterscheiden, aber einen blassen, leptochromatischen, einige Nukleolen beherbergenden Kern besitzen (Mikromyeloblasten).

Die polymorphkernigen Leukozyten weisen durchweg einen stark gelappten Kern und eine dichte neutrophile Granulation auf. Blutplättchen fehlen fast vollständig.

Im Spital traten bald Diarrhöen auf. Es waren täglich bis 12 dünnflüssige, schleimige, bluthaltige Stühle. Im Stuhle fanden sich zahlreiche Streptokokken, es konnten aber keine Dysenteriebazillen kultiviert werden (Befund des Paltauffschen Institutes).

Am 15. 8. 1919, zwei Tage ante mortem, wurde folgender Blutbefund erhoben: Erythrozyten 670 000, Leukozyten 6000, Hämoglobin (Sahli) 14 %, Farbeindex 1,09. Das Blutbild war ähnlich wie bei der ersten Untersuchung; es waren aber die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten noch stärker vermindert und unter den lymphoiden Zellen die oben beschriebenen pathologischen Formen vermehrt. Die Oxydasereaktion ergab bei einem Teile der mononukleären Elemente ein positives Resultat.

Die Gerinnungszeit (bestimmt nach der Methode von Sahli-Fonio) betrug zwei Minuten. Aus dem Blute wurde im Paltauffschen Institute Staphylococcus albus kultiviert (Hautverunreinigung).

Unter zunehmender Schwäche und Fieber bis 39° trat am 17. 8. 1919 der Exitus letalis ein.

Die Pirquetsche und die Wassermannsche Reaktion waren negativ. Die Milz nahm während der Krankheit zusehend an Größe zu und reichte zwei Tage vor dem Tode 2 Fingerbreiten unter den linken Rippenbogen.

Obduktionsbefund (Prof. *Erdheim*):

Hochgradige allgemeine Anämie und Tigerung des Herzfleisches, sowie Hämosiderose der Leber. Die Milz vergrößert, derb, ihre Pulpa dunkelrot. Fast alle Lymphdrüsen des Körpers, insbesondere die des Mesenteriums und ebenso das Knochenmark in den Rippen, Wirbeln und im Femur schwarzrot wie die Milzpulpa. Gangrän des Zahnfleisches am Oberkiefer mit Lockerung der Zähne. Nekrotisierende Kolitis des ganzen Dickdarmes: nach Abhebung der kleieförmigen Nekrosestellen erscheinen unter diesen flache, weißliche Infiltrate der Schleimhaut. Der Inhalt des

Dickdarmes blutig-eitrig. Am Ileum bartstoppelartige Beschaffenheit der Plaques. Anämische Blutungen des Myokards. Hämorrhagische Lobularpneumonie beiderseits. Allgemeiner Ernährungszustand gut. Subperiostale Blutungen der Rippen, und zwar ausschließlich an den vorderen Enden und bloß der pleuralen Fläche.

Die Untersuchung der Knochenmarks - Lymphdrüsenausstrich - Prärate und Schnitte geschah wie im vorigen Falle.

*Knochenmark:* Die Ausstrichpräparate schauen denen des vorigen Falls sehr ähnlich. Auch hier überwiegen ungranulierte Zellen, die größer sind als die kleinen Lymphozyten und nach der Struktur ihrer Kerne als Myeloblasten anzusprechen sind. Durch den positiven Ausfall der Oxydasereaktion wurde ihre Myeloblastennatur bewiesen. Nicht zahlreiche neutrophile Myelozyten und wenige typische kleine Lymphozyten. Hier und da ein polymorphkerniger neutrophiler Leukozyt. Kernhaltige rote Blutkörperchen vorhanden, aber in geringerer Zahl als im vorigen Falle. Megakaryozyten wurden nicht gesehen. Auch eosinophile polymorphkernige Leukozyten und Myelozyten, sowie Mastzellen konnten nicht gefunden werden. Die Schnitte bieten das Bild eines sehr zellreichen Gewebes, in welchem nur ab und zu Lücken zu sehen sind, welche einzeln oder in Gruppen von 2—3 stehenden Fettzellen entsprechen. In dem zellreichen Gewebe sind neben Erythrozyten und kernhaltigen roten Blutkörperchen als vorwiegende Zellart ungranulierte Zellen zu sehen, welche einen leptochromatischen Kern mit Nukleolen besitzen und von den in geringer Zahl vorhandenen Lymphozyten gut zu unterscheiden sind. Hier und da ist auch ein neutrophiler Myelozyt und polymorphkerniger Leukozyt zu sehen. In der Anordnung der Zellen läßt sich nichts Gesetzmäßiges erkennen. Eine Häufchenbildung durch irgendeine Zellart fehlt.

*Lymphdrüsen:* Im Ausstrichpräparat in überwiegender Mehrzahl Zellen vom Typus der Myeloblasten, nur wenige typische kleine Lymphozyten und vereinzelte Myelozyten. Im Schnitte ist von einer normalen Lymphdrüsenstruktur nichts mehr zu sehen. Follikel mit Keimzentren fehlen vollständig. Das lymphadenoide Gewebe ist beträchtlich reduziert, es erscheint wie zerklüftet, in dem nur kleinere oder größere Häufchen von kleinen, dicht gedrängten Lymphozyten vorhanden sind, zwischen welchen sich ein anderes Gewebe ausbreitet. Dieses besteht vorwiegend aus ungranulierten, mononukleären Elementen, welche größer sind als die Lymphozyten und einen blasseren Kern mit zartem Chromatinnetz und Nukleolen besitzen. Zwischen diesen Zellen, welche als Myeloblasten anzusprechen sind, findet man zahlreiche Myelozyten (vereinzelt

auch eosinophile), wenige Erythrozyten, Erythroblasten und polymorphkernige Leukozyten. Diese beiden Gewebsarten sind bei schwacher Vergrößerung scharf voneinander getrennt. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man in den Lymphozytenhäufchen zwischen typischen, kleinen, dunkelkernigen Rundzellen Elemente vom anderen Typus.

*Milz:* Follikel außerordentlich reduziert; nur hier und da sieht man um ein kleines Gefäß einen schmalen Lymphozytensaum. In der zellreichen Pulpa reichlich gelbes Pigment. In der Pulpa reichlich myeloische Elemente.

*Leber:* Die Leberzellen zum Teil im Zustande der fettigen Degeneration. Die fettige Degeneration im Azinuszentrum am stärksten, hier und da jedoch bis an die Azinusperipherie reichend. Die Leberkapillaren erweitert, mononukleäre weiße Blutkörperchen, hier und da auch ein kernhaltiges rotes enthaltend. Sowohl interazinös als auch intraazinös scharf begrenzte Rundzellenfiltrate. Die Infiltrate bestehen zum größten Teile aus ungranulierten Zellen; in einzelnen wurden aber auch Myelozyten und kernhaltige rote Blutkörperchen gefunden. Reichlich gelbes Pigment, das die Berlinerblau-Reaktion gibt.

*Schnitt durch ein Darmgeschwür:* Defekt der Mukosa, massige Zellinfiltration der Submukosa. In den Infiltraten sowohl Lymphozyten als auch polymorphkernige Leukozyten zu sehen.

*Fall 3. Grete L.*, 7 Monate alt, wurde am 27. November 1919 unter dem Verdachte einer Tuberkulose in das St.-Anna-Kinderspital eingeliefert. Sie kam als zweites Kind gesunder Eltern zur Welt. Sie wurde zwei Monate lang mit der Mutterbrust ernährt. Nachher bekam sie Kuhmilchverdünnungen, und zwar in der letzten Zeit 7 mal täglich 120 ccm Halbmilch. Die Gewichtszunahme war von jeher gering. Vor zwei Monaten hatte das Kind „Grippe" und war bis vor drei Wochen in Spitalspflege. Zu Hause traten bald Temperatursteigerungen bis 38,2° ein. Seit der Grippe hustet das Kind und erbricht. Das Erbrechen schließt sich manchmal an einen Hustenanfall an, tritt aber oft auch ohne Hustenanfälle auf. In der letzten Zeit wird das Kind zusehend blässer und ist sehr unruhig. Der Stuhl ist normal. Drei Tage nach der Aufnahme wurde folgender Status präsens erhoben: Schwaches, hochgradig anämisches, aber nicht schlecht genährtes Kind. Die Haut ist ebenso wie die sichtbaren Schleimhäute außerordentlich blaß und hat einen ganz leichten gelblichen Stich. Nirgends am Körper sind Hautblutungen zu sehen. Die Haut an den Füßen etwas über die Knöchel hinauf ödematös. Im Gesicht keine Ödeme. Die der Palpation zugänglichen Drüsen nicht vergrößert. Nirgends an der Mundschleimhaut ulzeröse Veränderungen. Die Leber ist knapp unter dem rechten Rippenbogen tastbar. Die Milz nicht palpabel. Über allen Lungenabschnitten heller Perkussionsschall; hinten unten, über beiden Lungen mittelblasige, nicht konsonierende Rasselgeräusche. Herzfigur normal. Töne rein, aber etwas dumpf. Puls 126 p. M. Harn klar. Albumen 0,

Sanguis 0, Saccharum 0. Kein Sediment. Die Pirquetsche Reaktion zweimal negativ; Mantouxsche Intrakutanreaktion ebenfalls negativ. Die drei Tage nach der Aufnahme ausgeführte Blutuntersuchung ergab folgendes Resultat: Erythrozyten 870000, Hämoglobin (Sahli) 17%, Färbeindex zirka 1,0. Leukozyten 2100. Die nach Pappenheim gefärbten Blutstriche zeigten, daß die weißen Blutkörperchen fast ausschließlich aus einkernigen Elementen bestanden. Bei genauer Durchsicht zweier Deckglaspräparate wurde nur ein polymorphkerniger, neutrophil granulierter Leukozyt gefunden. Die einkernigen Zellen waren durchweg klein und ungranuliert. Der größte Teil entsprach kleinen Lymphozyten, ein kleinerer Teil war nach der Kernstruktur als Mikromyeloblasten anzusprechen. Mehrere Riederformen waren vorhanden. Die Oxydasereaktion fiel bei allen mononukleären Zellen durchweg negativ aus. Die roten Blutkörperchen zeigten eine mäßige Anisozytose und Poikilozytose. Nur ganz vereinzelte polychromatische Erythrozyten. Bei genauer Durchsicht zweier Deckglaspräparate wurde nur ein Erythroblast, und zwar ein polychromatophiler Normoblast gefunden. Eosinophile Zellen fehlen ebenso wie Mastzellen vollständig. Unter Temperatursteigerungen bis 40,7° und zunehmender Schwäche erfolgte am 5. Dezember 1919 der Exitus letalis. Eine nochmalige Inspektion der Mundschleimhaut ist leider unterblieben, so daß nicht gesagt werden kann, wann die im Obduktionsbefund beschriebenen Veränderungen aufgetreten sind.

Obduktionsbefund (Prof. *Erdheim*):

Höchstgradige Anämie bei relativ gutem Ernährungszustande. An der Zungenspitze und am Zungenrande, ferner am Zungengrunde, den Tonsillen und den Gaumenbögen, an der Epiglottis und fast im ganzen Ösophagus seichte Geschwüre mit gelblichem Grunde bei gleichzeitig auffallender Starre der so veränderten Schleimhäute. Zahlreiche seichte Geschwüre ausschließlich in den Peyerschen Plaques und entsprechend dem Mesenterialansatze. Lymphatischer Apparat des Darmes unverändert. Braune Pigmentflecke der Dickdarmschleimhaut. Die Milz makroskopisch nicht vergrößert, zum Teil von normaler Farbe, zum Teil blutrot. Helle Fleckung der Leber (fettige Degeneration? Infiltrat?). Der linke Kopfnicker verdickt und sehr hell gefärbt. Lobulärpneumonie in beiden Unterlappen. Perisplenitis und Perihepatitis fibrinosa. Pleuritis fibrinosa.

Da von dem Prosektor die Ähnlichkeit der Geschwüre des Ileums mit Typhusgeschwüren betont wurde, ist der Gallenblaseninhalt bakteriologisch untersucht worden. Er erwies sich als steril. Das Vorkommen von typhusähnlichen Geschwüren bei akuter Leukämie ist in vereinzelten Fällen beobachtet worden, so von *Denig*[26]), *Herxheimer*[58]). Der erste beschreibt „in der Nähe der Ileozökalklappe drei einmarkstückgroße Geschwüre mit nekrotischem Grund und beetartig hervortretenden Rändern, welche vollständig das Aussehen der typhösen Geschwüre im Stadium der Schorf- und Geschwürsbildung haben."

Die Untersuchung der Striche und Schnitte geschah wie in den zwei vorhergehenden Fällen.

*Knochenmark:* In den Ausstrichpräparaten zahlreiche Myeloblasten, wenige kleine Lymphozyten, neutrophile und eosinophile Myelozyten und kernhaltige rote Blutkörperchen. Die Myeloblasten geben positive Oxydasereaktion. Die Schnitte zeigen ein zellreiches Gewebe, bestehend fast ausschließlich

aus myeloischen Elementen: Myeloblasten, neutrophilen und relativ zahlreichen eosinophilen Myelozyten, welche zum Teil Häufchen bilden, vereinzelten Erythroblasten. Wenige Lymphozyten, nirgends in Form zirkumskripter Anhäufungen.

*Milz:* Malpighische Follikel vorhanden, aber nicht wuchernd. Die Pulpa zellreich mit weiten sinuösen Milzvenen; zum Teil innerhalb dieser Gefäße, zum Teil aber auch außerhalb derselben mononukleäre, zum Teil granulierte Zellen und polymorphkernige Leukozyten. Auffallend die relativ zahlreichen eosinophilen Myelozyten und eosinophilen, polymorphkernigen Leukozyten.

*Lymphdrüsen:* In den Ausstrichpräparaten überwiegen Myeloblasten, daneben Myelozyten, weniger typische kleine Lymphozyten, ganz vereinzelte Erythroblasten. In den Schnitten sieht man, daß die normale Struktur vollständig geschwunden ist. Das typische lymphadenoide Gewebe ist auf kleine (in verschiedenen Drüsen jedoch verschieden große), hauptsächlich die Peripherie der Drüse einnehmende Partien reduziert. In dem übrigen Gewebe Myelozyten, myelozytenähnliche, aber ungranulierte Zellen, polymorphkernige Leukozyten, hier und da auch ein Erythroblast.

*Leber:* Weder inter- noch intraazinöse Infiltrate zu sehen. Die Leberkapillaren beträchtlich erweitert, die Leberzellbalken verschmälert. In den erweiterten Kapillaren viele kernhaltige Zellen, die größtenteils mononukleär und zum Teil granuliert sind. Fettige Degeneration der Leberzellen. Reichlich gelbes Pigment, welches positive Berlinerblau-Reaktion gibt.

Der linke Sternokleidomastoideus erweist sich als zum größten Teil narbig verändert. Keine Zellinfiltration des Muskels. Ein Schnitt durch ein Zungengeschwür zeigt einen Defekt der Schleimhaut und Nekrose sämtlicher darunter liegender Gewebsarten. Keine zellige Infiltration. Ein Schnitt durch ein Geschwür des Ileums zeigt in der Mukosa einen Substanzverlust. Die Submukosa frei von Infiltraten. Wir wollen nun diese drei Fälle, welche in ihrem klinischen Verlaufe, im hämatologischen und histologischen Befunde weitgehende Ähnlichkeiten aufweisen, gemeinsam besprechen.

Obzwar wir heute das erythropoetische und das leukopoetische System (mit Ausnahme des lymphopoetischen) als ein einheitliches auffassen müssen, ist es angezeigt, aus praktischen Gründen die allen drei Fällen eigenen Besonderheiten der Anämie gesondert zu besprechen. Bei Betrachtung der Blutbefunde fällt uns die Erhöhung des Färbeindex auf. Er ist zwar in allen Fällen 1 oder wenig über 1, nur einmal im Falle 2

1,3; doch müssen wir die im Kindesalter physiologische Hypochromie berücksichtigen. Wenn wir die in den Arbeiten von *Stierlin* *) und *Hutchinson*[73]) angeführten Normalzahlen berücksichtigen, so haben wir im Falle 1 eine Erhöhung des Färbeindex von 0,8 auf 1,0—1,03, im Falle 2 von 0,7 auf 1,09 bis 1,3, im Falle 3 von 0,7 auf 1,0. Da die Hyperchromie eine der wichtigsten Eigentümlichkeiten im Blutbefunde der *perniziösen Anämie* ist, wurden Leukämiefälle mit einer schweren hyperchromen Anämie, insbesondere, wenn auch Normo- und Megaloblasten im Blute vorhanden waren, als eigene Krankheit *Leukanämie* betrachtet und vielfach als eine Kombination von Leukämie mit Biermer-Ehrlichscher Anämie aufgefaßt. Der erste hierher gehörige Fall wurde von *Leube*[89]) und *Arneth*[3]) beschrieben und ist bereits oben angeführt worden. *Leube* faßte seinen Fall als „eine schwere, vielleicht infektiöse Alteration des Formationsprozesses der Blutzellen im Knochenmark", die sich gleichmäßig auf die roten wie die weißen Blutkörperchen bezog und zur Folge hatte, daß beide in unfertigem Zustande, die weißen sogar ungranuliert ausgestoßen wurden, und daß diese Reduktion der Knochenmarksfunktion in wenigen Tagen zur völligen Vernichtung der Blutbildung und damit zur Aufhebung der Lebensfähigkeit des Organismus führte. Wenn sich auch gegen diese Auffassung nichts einwenden läßt, so ist es doch nicht angebracht, wie es einige Autoren taten, von einer Kombination von Leukämie mit perniziöser Anämie zu sprechen. Die Anämie ist ein Symptom der Leukämie, sie kann verschiedene Formen annehmen, sie kann auch verschiedene Ursachen haben. Neben einer direkten Schädigung des erythropoëtischen Apparates kommen hier Hämorrhagien, Myelophtyse (bei Verdrängung des spezifischen erythropoëtischen Gewebes durch wucherndes lymphatisches) und hämolytische Noxen in Betracht. Letztere können durch den bei akuten Leukämien häufigen, auch in unseren Fällen vorhandenen Befund von Hämosiderose als erwiesen betrachtet werden. Wir schließen uns also der Meinung *Hirschfelds*[64]) an, der sich über die Leukanämie folgendermaßen äußert: als eine besondere Abart der Leukämie darf man aber nach meiner Ansicht diese Gruppe nicht auffassen. Eine gewisse Schädigung des erythroblastischen Apparates weisen alle Leukämien auf, bei den Leukanämien ist dieselbe nur eine besonders hochgradige."

Neben der Hyperchromie ist das vollständige oder fast

*) Zit. nach *Kloß-Hahn*, Taschenlexikon für das klinische Laboratorium. Berlin u. Wien 1918. Urban & Schwarzenberg.

vollständige Fehlen von kernhaltigen roten Blutkörperchen in allen unseren drei Fällen auffallend. Berücksichtigen wir dabei noch die Leukopenie, das vollständige oder fast vollständige Fehlen von eosinophilen Leukozyten und Mastzellen, von polychromatophilen und basophil gekörnten Erythrozyten, die Verminderung der Zahl der polymorphkernigen, neutrophil granulierten Leukozyten, so ergibt sich ein Blutbild, das mit dem der *aplastischen Anämie* weitgehende Ähnlichkeiten aufweist. Der erste Fall dieser Art wurde von *Ehrlich* [33]) im Jahre 1888 beschrieben. Es entwickelte sich bei einer Frau im Anschluß an eine Uterinblutung eine schwere, zum Tode führende Anämie, welche durch den oben charakterisierten Blutbefund ausgezeichnet war. Das Fehlen von Erythroblasten, die geringe Zahl von polymorphkernigen, neutrophilen Leukozyten, das Fehlen von eosinophilen und Mastzellen veranlaßten *Ehrlich*, schon zu Lebzeiten der Patientin anzunehmen, daß das Knochenmark seine regenerative Tätigkeit in diesem Falle nicht entwickelt hat. Die Obduktion bestätigte seine Annahme in der glänzendsten Weise. Das Oberschenkelmark enthielt in seinem oberen Teile schwefelgelbes, im unteren rötlichgelbes Fettmark. Seither sind mehrere Fälle von aplastischer Anämie beschrieben worden. *Engel* [34]) ergänzte den pathologisch-anatomischen Befund durch die wichtige Untersuchung des Rippenmarkes, welches blaßrosa und außerordentlich zellarm war, kernhaltige rote Blutkörperchen fehlten vollständig. Die meisten von den bisher beschriebenen Fällen aplastischer Anämie weisen einen charakteristischen klinischen Verlauf auf, wie ihn *Türk* [144]) im Kapitel über hämolytische aplastische Anämie in meisterhafter Weise geschildert hat. Es ist hier die hochgradige progrediente Anämie, der subakute bis chronische Verlauf (einige Monate bis über 2 Jahre), die Häufigkeit der hämorrhagischen Diathese, der Blutbefund hervorzuheben. Dem entspricht ein charakteristischer Obduktionsbefund: bei hochgradiger Anämie Fettmark respektive außerordentlich zellarmes Mark ohne kernhaltige rote, Hämosiderose der Leber (bei fehlender Urobilinogenurie in vivo). Ätiologisch ist allerdings die aplastische Anämie keine Einheit. Hämorrhagien kommen als Ursache nur in den allerwenigsten der beschriebenen Fälle in Betracht. Experimentell wurden durch *Blumenthal* und *Morawitz* [17]) bei Hunden und Kaninchen durch Blutentziehungen Veränderungen erzielt, welche denen der aplastischen Anämie sehr ähnlich waren. *Herz* [51]) gibt septische Erkrankungen als Ursache von aplastischer Anämie an. Wichtig ist ferner der von *Hirschfeld* [68]) beobachtete Fall, in welchem

sich eine Perniziosa mit megalozytisch-megaloblastischem Blutbefunde in eine aplastische Anämie verwandelte.

Während die meisten Autoren in der aplastischen Anämie, welche auch als asthenische oder aregeneratorische Anämie (*Pappenheim*) bezeichnet wird, eine schwere, tödlich verlaufende Anämie erblicken, bei welcher eine regeneratorische Wucherung des Knochenmarkes ausbleibt und es unentschieden lassen, ob die fehlende regenerative Wucherung auf eine Besonderheit der Noxe oder eine Konstitutionsanomalie zurückzuführen ist, wurde von *Frank* [43]) ein ganz anderer Standpunkt vertreten. Er betont die Veränderungen des weißen Blutbildes und sieht darin Zeichen einer Myelophtyse. Er betont ferner die hämorrhagische Diathese im klinischen Krankheitsbilde, den Plättchenmangel im Blutbilde und meint, die aplastische Anämie wäre meist, wenn nicht immer, der Ausgang der konstitutionellen Purpura, welche von ihm unter dem Namen der „essentiellen Thrombopenie" als Krankheit sui generis wohl charakterisiert wurde (= Morbus maculosus Werlhofi s. s.). Es ist jedoch demgegenüber zu betonen, daß es auch zweifellose aplastische Anämien gibt, ohne hämorrhagische Diathese, so die von *Herz* [51]) beschriebenen Fälle. Seine Auffassung der aplastischen Anämie, die er von der Biermer-Ehrlichschen Anämie scharf getrennt wissen will, präzisiert *Frank* in folgenden Worten: „Die aplastische Anämie, die viel besser als *Aleukia haemorrhagica* zu bezeichnen wäre, ist keine primäre hämolytische Erythrotoxikose mit sekundärem Fehlen der Regeneration, sie ist vielmehr eine primäre Leuko-Myelotoxikose mit sekundärer, teils posthämorrhagischer, teils myelophtysischer Anämie." Dieser Standpunkt *Franks* ist zweifellos einseitig. Dies erhellt schon aus der Tatsache, daß alle Fälle von aplastischer Anämie, auch die mit geringer oder fehlender hämorrhagischer Diathese, eine Hämosiderose der Leber zeigen. Es ist also eine hämolytisch wirkende Noxe anzunehmen. Die Annahme einer vielleicht durch dieselbe Noxe bedingten Myelotoxikose ist trotzdem sehr wahrscheinlich.

*Kaznelson* [79]) faßt die aplastische Anämie respektive die *Frank*sche *Aleukia haemorrhagica* als einen Komplex klinischer Zustände auf und versucht daraus ein einheitliches Bild der *essentiellen Aleukie* herauszuschälen, das durch die anatomisch feststellbare Leukophtyse mit totaler Entdifferenzierung und Entwicklungshemmung des leukoblastischen Apparates charakterisiert sein soll. Der aleukische Blutbefund wäre bedingt durch die myeloblastische Umwandlung des leukoblastischen Systems, einzig und allein durch diese. Der von *Kaznelson* be-

schriebene Fall ist jedoch nach seinem klinischen Krankheitsbilde (plötzlicher Beginn, akuter Verlauf, schwere hämorrhagische Diathese, Anämie, gangränöse Gingivitis und Tonsillitis usw.), seinem hämatologischen und histologischen Befunde zweifellos als eine akute aleukozytämische Leukämie aufzufassen. Die Abtrennung dieser von der akuten Leukämie entbehrt aber jeder Berechtigung. Die myeloblastische Umwandlung des leukoblastischen Systems kommt bei der akuten Leukämie auch der mit Leukozytenvermehrung häufig vor, ist übrigens auch für diese Krankheit keineswegs charakteristisch. Es sei noch bemerkt, daß auch *Ghon*, der den *Kaznelson*schen Fall obduzierte, die Vermutung äußerte, es könnte sich hier um eine aleukämische Form der akuten Leukämie handeln. Als akute Aleukie könnten nur Fälle bezeichnet werden, wie der von *Parkes Weber*[152]) beschriebene, bei welchen jedoch eine Verwandtschaft mit der akuten Leukämie auch zweifellos besteht. Die aplastische Anämie ist trotz ihrer verschiedenartigen Ätiologie eine klinisch und anatomisch wohl charakterisierte Krankheit. Hat doch auch die Biermer-Ehrlichsche Anämie eine verschiedenartige Ätiologie; wir sehen sie aus einer Botriozephalusanämie entstehen, im Anschluß an Lues, an Gravidität, aus unbekannten Ursachen. Es ist jedoch nicht aplastische Anämie mit aplastisch-anämischem Blutbefunde zu verwechseln. Ebenso wie *Pappenheim* und neuerdings *Herzog*[59]) betont, daß ein permiziös-anämischer Blutbefund noch lange keine Perniziosa bedeutet, und eine Botriozephalusanämie nicht mit einer Biermerschen zu identifizieren ist, müssen wir auch streng zwischen aplastischer Anämie und aplastisch-anämischem Blutbefunde unterscheiden. Ein aplastisch-anämischer Blutbefund kann bei verschiedenen Krankheiten vorkommen, so bei der akuten Leukämie (siehe weiter), bei der Lymphogranulomatose [*Hirschfeld*[69])]. Die einseitige Berücksichtigung des Blutbefundes hat schon öfter zu einer falschen Diagnose, insbesondere zu einer Verwechslung von *aplastischer Anämie* mit *aleukozytämischer Leukämie* geführt. Lehrreich ist in dieser Beziehung der von *Senator*[135]) beschriebene Fall. Wir haben ihn bereits im Anfange erwähnt. Der Blutbefund erinnerte *Senator* an den klassischen Fall von *Ehrlich*, und er erwartete einen ähnlichen anatomischen Befund. Zu seiner Überraschung fand sich eine leukämische Hyperplasie.

Aus dem bisher über die aplastische Anämie Gesagten erhellt, daß wir in unseren Fällen nicht berechtigt sind, von einer aplastischen Anämie oder von einer Kombination dieser mit Leukämie zu sprechen, wie es *Esser*[36]) in seinem Falle tat.

Bei der Diagnose *aplastische Anämie* bei Kindern muß man überhaupt sehr vorsichtig sein, da diese im Kindesalter sehr selten, viel seltener als die *akute Leukämie* ist. Dies darf uns nicht wundern, da auch im Experimente *Blumenthal* und *Morawitz*[17]) nur bei erwachsenen Tieren Veränderungen erzielen konnten, welche der aplastischen Anämie entsprachen. In seinem Referate über aplastische Anämie im Jahre 1912 stellte *Hirschfeld* sämtliche bekannt gewordenen Fälle zusammen. Unter 41 Fällen finden wir da nur 5 aus dem Kindesalter, und auch diese sind nicht alle einwandfrei, so vor allem der von *Larabee*[84]) beschriebene Fall. Für die Diagnose akute Leukämie spricht hier, schon neben dem Verlaufe und dem Blutbefunde, der Befund einer diffusen Infiltration der Lymphdrüsen und des interlobaren Bindegewebes der Leber mit lymphoiden Zellen. Die Bemerkung des Verfassers, daß der Patient ein 5 jähriges Kind sei und in diesem Alter der lymphadenoide Apparat sehr aktiv sei und auf Reize leicht reagiere, entkräftigt den Einwand natürlicherweise nicht. Auch *Kleinschmidt*[81]) betrachtet den Fall *Larabee* als akute Leukämie. Als einwandfrei und durch die Obduktion sichergestellt können nur wenige Fälle aus dem Kindesalter gelten, so die von *Baboneix* und *Tixier*[5]) (Fall 2), von *Kleinschmidt*[81]) (Fall 1 und 4), von *Muir*[103]), von *Benecke*[8]) (Fall 1) und *Heubner*[61]). Unter 1 Jahre wurde aplastische Anämie überhaupt noch nie beobachtet. In dem von *Caronia*[22]) beschriebenen Falle von Anämie bei einem tuberkulösen, 10 Monate alten Säugling, ist die Angabe, das Knochenmark sei blaß gewesen, viel zu mangelhaft, und auch das Vorhandensein von eosinophilen Leukozyten in einer Prozentzahl von 1 spricht gegen *aplastische Anämie*. Wir kommen also zu dem Schluß, daß wir nur berechtigt sind, von einem aplastisch-anämischen Blutbilde bei einer akuten Leukämie, nicht aber von einer Kombinatino von akuter Leukämie mit aplastischer Anämie zu sprechen. Das Blutbild der jeder akuten Leukämie eigenen Anämie kann eben ein verschiedenes sein, in unseren Fällen ist es ein hyperchromes, aplastisches. Ein aplastisch-anämisches Blutbild bei akuter Leukämie wurde bereits einigemal beobachtet, so in den oben erwähnten Fällen von *Lawatschek*[85]) und *Esser*[36]). Die Ursache der Anämie war in unseren Fällen, wie aus dem Befunde der Hämosiderose der Leber und Milz zu ersehen ist, eine hämolytische Noxe, vielleicht auch eine myelotoxische. Es muß noch erwähnt werden, daß in keinem unserer Fälle in vivo Urobilinogenurie vorhanden war. Das Fehlen der Urobilinogenurie bei vorhandener Hämosiderose betont *Türk* bei

der echten hämolytischen aplastischen Anämie. Er führt es auf eine Besonderheit der hämolytischen Noxe zurück.

Wir wollen nun zur Besprechung des weißen Blutbildes und im Zusammenhange damit zur genaueren hämatologischen Deutung unserer Fälle übergehen. Das Vorherrschen von Lymphozyten und lymphozytenähnlichen Formen und die Berücksichtigung des typischen Krankheitsverlaufes lassen über die Diagnose akute Leukämie keinen Zweifel aufkommen. Der pathologisch-anatomische und histologische Befund stehen damit in vollem Einklange. Viel schwieriger ist aber die Frage zu entscheiden, um welche Form der akuten Leukämie es sich hier handelt: um die lymphatische oder um die myeloische. Wenn wir die am Anfang angeführten Fälle akuter aleukozytämischer Leukämie im Kindesalter betrachten, so sehen wir, daß die meisten lymphatische Leukämien waren respektive als solche aufgefaßt wurden; nur die Fälle von *Leube*, *Panton* und *Tidy*, *Lehndorff*, *Esser* und *Roß* sind myeloische Leukämien. Dies hängt vielleicht mehr mit der früheren Auffassung der akuten Leukämie, als mit der tatsächlichen Seltenheit der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter zusammen. In dieser Hinsicht haben unsere Anschauungen eine bedeutende Wandlung erfahren. Während *Pinkus* [32]) die Existenz einer akuten myeloischen Leukämie leugnete und auch *Fränkel* [40]) alle von ihm beobachteten Fälle von akuter Leukämie der lymphatischen Form zuzählte, äußert *Ziegler* [157]) die Meinung, daß es eine akute lymphatische Leukämie überhaupt nicht gibt. *Ziegler* geht zweifellos zu weit; denn auch bei der Anwendung der modernen hämatologisch-histologischen Technik sind sichere Fälle von akuter lymphatischer Leukämie beschrieben worden, so zum Beispiel von *Herxheimer* [58]). Es sind sich aber die meisten modernen Autoren darüber einig, daß die akute myeloische Leukämie viel häufiger ist, als früher angenommen wurde, und daß die Diagnose der akuten lymphatischen Leukämie in vivo sehr schwierig, ja oft unmöglich ist. Die Wandlung in der Auffassung der akuten Leukämie wurde durch der Kenntnisse der ungranulierten Vorstufen der Myelozyten und der durch das Vorherrschen dieser Zellart charakterisierten Leukämien bedingt. Ungranulierte Vorstufen der Markzellen sind unter verschiedenen Namen beschrieben worden: lymphoide Markzelle (*Türk*), Myeloblast (*Nägeli*), Myelogonie (*Benda*), Lymphoidzelle (*Pappenheim*). Durch die Untersuchungen von *Nägeli* [106]), *Schridde* [130, 131]), *Schultze* [129]) und andere sind wir imstande, diese Zellart von großen Lymphozyten, welchen sie insbesondere bei mangelhafter Färbe-

technik sehr ähnlich schauen, zu unterscheiden. Für die Kenntnis der akuten Leukämie wurde diese Zellart von großer Bedeutung, seitdem Fälle von akuter Leukämie beobachtet wurden, in welchen das Blutbild durch sie beherrscht wurde. *Michaelis*[98]) beschreibt einen Fall akuter Leukämie bei einer 50 jährigen Frau, in welchem die im Blute häufigste Zellart morphologisch den Myeloblasten entsprach. *Michaelis* faßte allerdings seine Zellen als „indifferente Lymphoidzellen" auf, was ein weiterer Begriff als der einseitig myelopotente Myeloblast sein soll. *Hitschmann* und *Lehndorff*[71]) beschreiben einen Fall leukämieartiger Erkrankung bei einer 34 jährigen Frau, wo die im Blute dominierende Zellart mit *Nägelis* Myeloblasten identifiziert wird. Bahnbrechend war in dieser Hinsicht die Arbeit von *Schultze*[128]). Er beschreibt einen Fall akuter Leukämie bei einem 13 jährigen Knaben, der nur einen Tag in klinischer Beobachtung war. Der Knabe hatte Hautblutungen, Schwellung, Auflockerung und teilweise Nekrose des Zahnfleisches, einen Milztumor. Im Kubikmillimeter Blut waren 560 000 Leukozyten vorhanden. Polymorphkernige, neutrophile Leukozyten fehlten vollständig; es waren fast ausschließlich große mononukleäre Elemente vorhanden mit blassem, wabigem Kerne, der mehrere Nukleolen enthielt. Die histologische Untersuchung der Organe zeigte eine Infiltration der Milzpulpa, des Knochenmarkes und der Lymphdrüsen mit einkernigen, ungranulierten Zellen, welche denjenigen des Blutes vollständig glichen. Die Milzfollikel waren leicht atrophisch, in einzelnen Lymphdrüsen fehlten Follikel vollständig, in anderen waren sie vorhanden, wobei es sich zeigte, daß die großzellige Wucherung nicht von den Follikeln, sondern anscheinend von dem Lymphsinus gegen das normale Lymphgewebe ausging. Auf Grund der Morphologie der Zelle und des histologischen Befundes nahm *Schultze* eine myeloische Leukämie an und faßt die erwähnten Zellen als ungranulierte Myelozyten, also Myeloblasten auf. Einige Jahre später[129]) wurde diese Annahme durch den positiven Ausfall der Oxydasereaktion in Schnitten bestätigt. Späterhin wurden akute Myeloblastenleukämien durch *Fabian, Nägeli* und *Schatiloff*[37]), *Pappenheim* und andere mehrfach beschrieben. Durch die Kenntnis der *Myeloblastenleukämie* wurde eine Reihe von akuten Leukämien, welche früher zur lymphatischen Reihe gezählt wurden, als myeloische erkannt. Eine weitere Einengung des Gebietes der akuten lymphatischen Leukämie bedeutete die Beschreibung von *Mikromyeloblastenleukämien.* Bereits *Fabian, Nägeli* und *Schatiloff*[37]) haben einen Fall akuter Leuk-

ämie beschrieben, in welchem mehr als die Hälfte der weißen Blutzellen durch kleine Myeloblasten repräsentiert war. (Dieser Fall wurde früher als der *Schultze*sche beobachtet, jedoch später publiziert.) Mikromyeloblastenleukämien wurden ferner von *Isaak* und *Cobliner* [74]) (2 Fälle aus dem Kindesalter), *Döhrer* und *Pappenheim* [28]), *Lydtin* [93]), *Krjukow* [83]), *Chosrojeff* [23]) und anderen beschrieben. *Lehndorff* [88]) hat einen Fall von Mikromyeloblastenleukämie bei einem 8jährigen Mädchen beschrieben. Der Fall wurde bereits früher erwähnt.

Wenn wir nun das Blutbild unserer Fälle betrachten, so haben wir zuerst den Eindruck einer lymphatischen Leukämie: Vorherrschen von Lymphozyten und lymphozytenähnlichen Zellen, Fehlen von Myelozyten, geringe Zahl von polymorphkernigen, neutrophilen Leukozyten usw. Bereits eine genauere Betrachtung der nach *Pappenheim* gefärbten Präparate belehrt uns aber, daß ein Teil der „lymphoiden" Zellen sich deutlich, insbesondere durch die Kernstruktur von Lymphozyten unterscheidet. Die morphologischen Kennzeichen, wie sie oben beschrieben wurden, machen es wahrscheinlich, daß es sich hier um Mikromyeloblasten handle. Absolut beweisend sind diese Kennzeichen nicht. Absolut beweisend ist nur der positive Ausfall der Indophenolblausynthese nach *Winkler-Schultze*. Eine positive Oxydasereaktion wurde bei echten Lymphozyten nie gesehen. Eine negative Oxydasereaktion ist dagegen nicht ohne weiteres zu verwerten, da es nach *Pappenheim* auch vorkommt, daß ganz unreife, ungekörnte myeloische Elemente diese Reaktion nicht geben, somit sich „funktionell chemisch ganz wie Lymphozyten verhalten" [vgl. auch *Steffan* [136]), *Nägeli* [105])]. In unseren zwei ersten Fällen fiel die Oxydasereaktion bei einem Teile der mononukleären ungranulierten Zellen positiv aus, im dritten Falle war sie negativ. Es war also in den zwei ersten Fällen bereits durch die Bluntuntersuchung ein Anhaltspunkt für die Annahme einer myeloischen Leukämie gewonnen, während im dritten erst die histologische Untersuchung entscheiden konnte, welche Form der akuten Leukämie vorliegt. Die histologische Untersuchung ergab im *Falle 2* typische Veränderungen für myeloische Leukämie: Myeloblasten mit positiver Oxydasereaktion als vorherrschende Zellart im Knochenmarke (in Schnitten konnte die Oxydasereaktion nicht ausgeführt werden, da die Organe mit Alkohol vorbehandelt waren), Atrophie der Follikel in der Milz bei zellreicher, zweifellose myeloische Elemente enthaltender Pulpa, Wucherung eines Gewebes in den Lymphdrüsen, das hauptsächlich aus Zellen besteht, welche den Myeloblasten ähnlich sind und auch

Myelozyten und Erythroblasten enthält, mit Verdrängung des lymphadenoiden Gewebes (der Follikel). Nur in der Leber finden wir zirkumskripte Infiltrate, wie sie vielfach als charakteristisch für die lymphatische Leukämie angegeben werden. Allerdings finden wir in einzelnen dieser Infiltrate Zellen, welche dem myeloischen Gewebe angehören; ferner finden wir intraazinöse Infiltrate, während die lymphatisch-leukämischen Infiltrate hauptsächlich interazinös sind, und endlich muß erwähnt werden, daß *Pappenheim*[28]) die Leber für kein gutes Testobjekt zur Differentialdiagnose beider Leukämien hält, da er auch bei typischer, chronischer Leukämie große, interlobäre, zirkumskripte myelomatöse Leukome gefunden hat.

Im *Falle 3* führt uns die histologische Untersuchung zur Annahme einer akuten Myelose. Wir haben fast nur myeloische Elemente im Knochenmarke, weitgehende myeloische Metaplasie der untersuchten Lymphdrüsen, myeloische Zellen in der Milz, myeloische Zellen in den erweiterten Kapillaren der Leber, nirgends zirkumskripte Lymphome.

Zu einem etwas anderen Resultate führt die Betrachtung der histologischen Befunde im *Falle 1.* Auch hier haben wir Herde myeloischer Metaplasie in der Milz und in Lymphdrüsen, ein vorwiegend myeloisches Knochenmark. Daneben bestehen jedoch sichere Zeichen der Wucherung des lymphatischen Gewebes. So vor allem in der Milz und in den Lymphdrüsen. Auch im Knochenmarke finden wir perivaskuläre Lymphozytenanhäufungen. Dieser Befund ist jedoch im Kindesalter nur mit Vorsicht zu verwerten, da auch bei Rachitis, Status thymico-lymphaticus ähnliche Anhäufungen von Lymphozyten im Knochenmarke vorkommen. Die Frage nach der Möglichkeit einer gleichzeitigen Wucherung von myeloischem und lymphatischem Gewebe bildete den Gegenstand zahlreicher Kontroverse, und bis heute ist es zu keiner einheitlichen Auffassung gekommen. *Türk* war der erste, der sich mit dieser Frage eingehender beschäftigte. Nachdem schon vorher *Pentzold* und *Fleischer*[39]), *Wilkinson*[154]) und andere über das massenhafte Auftreten kleiner ungranulierter Zellen im Verlaufe einer chronischen myeloischen Leukämie respektive über die Umwandlung des Blutbildes einer chronischen myeloischen Leukämie in das einer akuten Lymphozytämie berichteten, besprach *Türk*[147]) am Kongreß für innere Medizin im Jahre 1906 drei ähnliche Fälle eigener Beobachtung und nahm an, daß zu einer bestehenden Wucherung des myeloischen Gewebes eine Wucherung des lymphatischen hinzugetreten ist. Die meisten modernen Hämatologen, vor allem *Nägeli,* verhalten

sich der *Türk*schen Annahme gegenüber ablehnend und erblicken in den von *Türk* als Lymphozyten angesehenen Zellen ungranulierte Vorstufen der Myelozyten, Myeloblasten bzw. degranulierte Myelozyten. Es liegen aber, wenn auch in geringer Zahl, Mitteilungen von histologisch untersuchten Fällen akuter und chronischer Leukämie vor, in welchen sichere Zeichen von Wucherung beider Gewebsarten vorhanden sind, so die Arbeiten von *Hirschfeld*[66]), *Herz*[53]) und *Herxheimer*[57]). Diese Fälle wurden als *gemischte* oder *kombinierte Leukämie* bezeichnet. Auch unseren *Fall 1* müssen wir dazuzählen, wobei wir, ähnlich wie *Herxheimer*, die Frage, ob die Wucherung des myeloiden und lymphatischen Gewebes koordinierte Erscheinungen sind oder die eine primär, die andere kompensatorisch, als unentschieden bezeichnen müssen.

Zum Schlusse wollen wir einige allgemeine Fragen über die aleukozytämische Leukämie berühren. Eine allgemeine befriedigende Erklärung für die mangelnde Ausschwemmung der wuchernden Zellart ist bisher nicht gegeben worden.

Die erste Erklärung versuchte *Pappenheim* im Anschluß an die grundlegenden Untersuchungen von *Neumann*[108]) über die blutbildende Funktion des Knochenmarkes und über die Bedeutung desselben bei der Leukämie zu geben. Er äußert sich über diese Frage folgendermaßen: „Vorbedingung zum Zustandekommen eines leukämischen Blutbefundes kann nur eine ganz bestimmte Erkrankung des Knochenmarkes sein.“ Die *Neumann*sche Lehre von der Entstehung der Leukämie ist demnach folgende: „Befällt der krankhafte Wachstumsreiz zuerst oder allein die Milz oder Lymphdrüsen, deren dehnbare Kapsel dann eben mitwächst, so resultiert bloß Pseudoleukämie; wird in gleicher Weise das Knochenmark ergriffen und zur Hyperplasie gebracht, so entsteht stets Leukämie.“ Diese Annahmen sind bereits durch Tatsachen widerlegt, da echte Leukämien ohne Affektion des Knochenmarkes und andererseits *Pseudoleukämien* (im Sinne *Cohnheim-Pinkus*) mit einer solchen beschrieben wurden.

*Herz*[54]) deutete einen von ihm beobachteten Fall mit exzessiver Leukopenie dahin, daß es sich um „eine äußerst deletäre Wirkung einer Infektion auf die blutbildenden Organe handle, die zunächst zu einem völligen Schwund des Granulozytensystems führte. Später kam es, vielleicht nachdem eine gewisse Anpassung des Organismus eingetreten war, zu einer exzessiven Neubildung und Hyperplasie des vorher ganz vernichteten Knochenmarkgewebes, die nach dem unreifsten Typus verlief und zu einer Wucherung unreifster Knochenmark-

zellen führte, die nicht mehr ins Blut ausgeschwemmt wurden, vielleicht weil es der Patient nicht mehr erlebte." Diese Erklärung kann nicht für alle *aleukozytämischen Leukämien* gelten, jedenfalls nicht für die Fälle mit länger dauernder Leukopenie, in welchen sub finem eine Verminderung der Leukozytenzahl eingetreten ist.

*Zypkin* [159]) versucht den Unterschied zwischen Pseudoleukämie und Leukämie im biologischen Verhalten der Zellen zu begründen. Er unterscheidet vier Kategorien von Pseudoleukämie. Zur ersten Kategorie werden die Fälle gezählt, wo die leukozytäre Blutzusammensetzung quantitativ und qualitativ annähernd unverändert ist. Die zweite Kategorie bilden die Fälle mit Leukopenie ohne wesentliche Veränderungen in der qualitativen Zusammensetzung der Leukozyten. Die dritte Kategorie bilden die Fälle mit Leukopenie und Veränderung der qualitativen Zusammensetzung der weißen Blutkörperchen, entweder im Sinne einer Lymphämie oder im Sinne der Myelämie. Die vierte Kategorie der akuten Pseudoleukämie setzt sich aus Fällen zusammen, welche bei einer Veränderung des weißen Blutbildes im Sinne einer Lymphämie oder Myelämie normale oder etwas über normale Zahlen der Leukozyten aufweisen. Den vier Kategorien der Pseudoleukämie sollen verschieden starke Störungen der normalen Leukopöse, bedingt durch ein und denselben, aber in den vier Kategorien verschieden intensiven hyperplastischen Prozeß entsprechen. Das Auftreten einer leukämischen Blutzusammensetzung soll dadurch bedingt sein, daß bei einer progressiven Zunahme der Stärke des (die Hyperplasie in den hämotopoëtischen Organen bedingenden) Giftes, es zum Auftreten von Zellgenerationen mit einer solch kolossalen Proliferationsfähigkeit kommt, daß die Produkte der Proliferation nicht mehr in den Blutbildungsorganen Platz zu finden vermögen und infolgedessen das peripherische Blut zu überschwemmen beginnen. Die Zellen sollen mit einer um so größeren Proliferation auf ein Gift reagieren, je niederer Ordnung, je embryonaler sie sind. Die Blutbildungsorgane sollen also bei der Leukämie aus Zellen bestehen, die in höherem Grade embryonal sind als bei der Pseudoleukämie. Diese Annahme findet in den histologischen Befunden keine Stütze, ja, sie sprechen sogar gegen sie. So finden wir oft bei akuter aleukozytämischer Leukämie ein hyperplastisches, vorwiegend aus Myeloblasten, also sehr jungen, embryonalen myeloischen Zellen bestehendes Knochenmark. Dagegen möchten wir auf eine Annahme, die uns sehr wahrscheinlich erscheint, hinweisen. Zum Zustandekommen einer Blutveränderung ge-

hören — wie *Pappenheim*[118]) betont — zwei Faktoren, deren Koeffizient sie ist, eine zytoplastische Gewebsveränderung, d. h. quantitativ oder qualitativ veränderte Zellbildung im hämatoblastischen Apparat und eine Mobilisation und einen Übertritt der gebildeten Zellen ins Blut. Diese Mobilisation wird wahrscheinlich durch einen vom Blute ausgehenden chemotaktischen Reiz bewirkt, eine Annahme, die für die physiologischen Leukozytosen ganz allgemein verbreitet ist. Zu einer Ausschwemmung der weißen Blutkörperchen in die Blutbahn genügt also nicht ihre vermehrte Entstehung an den Bildungsstätten, sondern es gehört noch dazu als zweiter Faktor wahrscheinlich ein chemotaktischer Reiz. Nur diese Annahme kann es uns erklären, daß eine Zellart, welche im Blute fehlt, in den hämatopoëtischen Organen in großer Menge vorhanden ist, wie wir das zum Beispiel in unserem *Falle 3* gesehen haben, wo eosinophile Zellen, reife und unreife, im Knochenmarke und in der Milz in großer Menge vorhanden waren, während im peripheren Blute keine einzige eosinophile Zelle zu finden war. In Fällen akuter Leukämie können wir nun annehmen, daß eine Noxe, vielleicht dieselbe, welche auch zur Wucherung des myeloischen oder lymphatischen Gewebes führt, einen chemotaktischen Reiz auf die hämatopoëtischen Organe ausübt. Überall aber, wo positive Chemotaxis vorhanden ist, gibt es auch eine negative. Ein und derselbe Stoff kann, wie zahlreiche Experimente, insbesondere von Pflanzenphysiologen, beweisen, je nach der Konzentration positiv, negativ chemotaktisch oder überhaupt nicht wirksam sein. Auf diese Weise ließe sich das Vorkommen von Leukämien mit Leukozytenvermehrung im Blute, ohne dieselbe und mit Leukopenie erklären. Diese Annahme erscheint nicht unbegründet, wenn wir bedenken, daß für die meisten normalen und pathologischen Blutzellen aktive Beweglichkeit nachgewiesen oder wahrscheinlich gemacht wurde. Für die polymorphkernigen, neutrophilen Leukozyten und die großen mononukleären ist es ja eine längst bekannte Tatsache; für die Lymphozyten wurde von *Wolff*[155]) und *Bergel*[11]) der Beweis erbracht; bei lymphoiden Zellen der akuten Leukämie beobachtete *Erb*[35]) Phagozytose, und auch *Jakobsthal*[76]) sah Phagozytose bei Myeloblasten; für die Erythroblasten erscheint die Annahme durch den Nachweis extravaskulärer Erythropoëse wahrscheinlich. Die von uns gemachte Annahme erklärt es also auch, wie es in unseren Fällen zu einem „*aplastisch-anämischen*“ Blutbilde kommen konnte, ohne daß dafür ein entsprechendes anatomisches Substrat vorhanden wäre. Dabei soll nicht geleugnet werden, daß es Fälle

gibt, in welchen das Fehlen der Erythroblasten im Blute oder die Leukopenie durch den histologischen Befund ihre Erklärung finden [*Reichmann*[124]), *Wolff*[156])].

Für die Ätiologie der akuten Leukämie geben uns die von uns beschriebenen Fälle keine Anhaltspunkte. Dem Befunde von Staphylokokken im Blute eines der Fälle kann keine Bedeutung zugeschrieben werden. Denn abgesehen davon, daß eine Hautverunreinigung vorliegen kann, neigen die Leukämien ganz außerordentlich zu Sekundärinfektionen. Für die lymphatische Leukämie erklärt *Moritz*[100]) dies Verhalten durch das fast vollständige Fehlen von Mikrophagen. Aber auch die myeloische Leukämie zeigt das gleiche Verhalten. Durch den Nachweis, daß bei der myeloischen Leukämie die Blutzellen, sowohl die Jugendformen als auch die morphologisch reifen Zellen verminderte phagozytäre Eigenschaften haben, der in gemeinsam mit *Kloß* ausgeführten (noch nicht publizierten) Versuchen erbracht wurde, findet diese Tatsache ihre Erklärung. Die Vermutung, daß die Jugendformen myeloischer Zellen weniger phagozytär wirksam sind als die reifen Leukozyten, ist bereits von *Herxheimer*[58]) ausgesprochen worden.

## *Literaturverzeichnis.*

[1]) *Acuna,* La leukémie aigue chez les enfants. Arch. de Méd. des enfants. 1. 9. 1906. p. 321—332. — [2]) *Derselbe,* Arg. Méd. 1904. Zit. nach *Hirschfeld* (68). — [3]) *Arneth,* Hämatologischer Befund zu *W. v. Leube,* Über einen Fall von rapid verlaufender schwerer Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Beschaffenheit des Blutes. Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 69. 1901. S. 331—362. — [4]) *Baar,* Zur Kenntnis der lymphatischen Reaktion. W. kl. Wschr. 1922. Nr. 50. S. 973—974. — [5]) *Baboneix* et *Tixier,* Sur trois cas d'anémie pernicieuse à type aplasique. Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hopiteaux de Paris. T. XXXV. A. 1913. p. 227—237. — [6]) *Barker,* Fatal anemie of unknown cause in a child of five years with unusual cells in the blood. Americ. Journ. of med. sc. 1909. vol. 138. p. 96—99. — [7]) *Benda,* Anatomische Mitteilungen über akute Leukämie. Verh. d. XV. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1897. S. 371—382. — [8]) *Benecke,* Über hämorrhagische Diathese mit Blutplättchenschwund und Knochenmarkaplasie bei Jugendlichen. Fol. haem. Arch. Bd. XXI. 1917. S. 263—288. — [9]) *Benjamin* und *Sluka,* Die Leukämie im Kindesalter. Berlin 1917. Karger. — [10]) *Bezy,* Leukaemie aigue mortelle chez une fillette. Annales de méd. et chir. infantiles. T. XVII. A. 1913. p. 353 bis 358. — [11]) *Bergel,* Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 21. — [12]) *Bien,* Ein Fall von Pseudoleukämie *(Cohnheim, Pinkus).* Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. in Wien. 1911. S. 86—88. — [13]) *Billings* and *Capps,* Acute mylogenic leukaemia. Americ. journ. of med. sc. Sept. 1903. Vol. 126. p. 375—384. — [14]) *Bingel* und *Betke,* Über einen Fall von akuter sog. Myeloblastenleukämie. Frkf. Ztschr. f. Path. 1910. IV. S. 87—95. — [15]) *Bloch* und *Hirschfeld,* Zur Kenntnis der Veränderungen am Zentralnervensystem bei der Leukämie. Ztschr. f. kl. Med. 1900. Bd. 39. S. 32—43. — [16]) *Blumenthal,* Über aplastische Anämie. Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 90. 1907. S. 132—141. —

[17]) *Blumenthal* und *Morawitz*, Experimentelle Untersuchungen über posthämorrhagische Anämien und ihre Beziehungen zur aplastischen Anämie. Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 92. 1908. S. 25—53. — [18]) *Butterfield*, Über die ungranulierten Vorstufen der Myelozyten und ihre Bildung in Milz, Leber und Lymphdrüsen. Deutsch. Arch. f. kl. Med. 1908. Bd. 92. S. 336—389. — [19]) *Cabot*, The Lymphocytosis of infection. The americ. journ. of med. sc. Vol. CXLV. 1913. p. 335—339. — [20]) *Derselbe*, Acute Leukaemia. The Boston Medical and Surgical journ. vol. CXXXI. 1894. p. 507—601. — [21]) *Campbel*, Three cases of myeloid leukaemia. The Lancet. May 1906. p. 1319—1320. — [22]) *Caronia*, Sopra un caso di anaemia perniciosa (Aplastica) in un lattante. La pediatria. 21. 1913. p. 908—913. — [23]) *Chosrojeff*. Myelosis acuta aleukämica micromyeloblastica. Fol. Haem. Arch. Bd. XX. 1915. S. 33—56. — [24]) *Churchill*, Acute leukaemia in early life. The americ. journ. of the med. sc. 1904. p. 563—582. — [25]) *Citron*, Über zwei bemerkenswerte Fälle (akuter) Leukämie. Fol. haem. Arch. Bd. XX. 1915. S. 1—16. — [26]) *Dennig*, Über akute Leukämie. Münch. med. Wschr. 1900. Nr. 38. S. 1297—1301. — [27]) *Deussing*, Über diphtherieähnliche Anginen mit lymphatischer Reaktion. Dt. m. Wschr. 1918. 19 u. 20. S. 513—515 u. 542—544. — [28]) *Döhrer* und *Pappenheim*, Ein weiterer Fall von akuter Mikrolymphoidozytenleukämie. Fol. haem. Arch. Bd. XVI. 1913. S. 145—176. — [29]) *Eberth*, Ein Fall von Adenie (Pseudoleukämie). Virch. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. kl. Med. 1873. Bd. 49. S. 63—65. — [30]) *Ebstein*, Über akute Leukämie und Pseudoleukämie. Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 44. 1881. S. 342—396. — [31]) *Ehrlich* u. *Lazarus*, Die Anämie. Wien 1898—1900 i. Nothnagels Spez. Path. u. Ther. — [32]) *Ehrlich*, *Lazarus* und *Pinkus*, Leukämie. Pseudoleukämie. Hämoglobinämie. Wien 1901 in Nothnagels Spez. Path. u. Ther. — [33]) *Ehrlich*, Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regeneratorische Veränderungen des Knochenmarkes. Charité-Annalen. 1888. XIII. S. 300—309. — [34]) *Engel*, Über einen Fall von perniziöser Anämie mit gelbem Knochenmark in den Epiphysen. Ztschr. f. kl. Med. 1900. Bd. 40. S. 17—23. — [35]) *Erb jun.*, Septische Erkrankungen und akute Leukämie. Deutsch. med. Wschr. 1907. Nr. 21. S. 833—836. — [36]) *Esser*, Myeloblasten-Chloroleukämie mit aplastischer hyperchromer Anämie (zugleich ein Beitrag zur Mastzellenfrage). Münch. med. Wschr. 1912. Nr. 40. S. 2148—2151. — [37]) *Fabian*, *Nägeli* und *Schatiloff*, Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Virch. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. kl. Med. Bd. 190. 1907. S. 436 bis 510. — [38]) *Fischer, Heinr.*, Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung und deren Histogenese. Berlin 1910. Springer. — [39]) *Fleischer* u. *Pentzoldt*, Klinische, pathol.-anat. sowie chemische Beiträge zur Lehre von der lienalmyelogenen sowie der lymphatischen Form der Leukämie. Deutsch. Arch. f. kl. Med. 41. Bd. 26. 1880. S. 368—408. — [40]) *Fraenkel*, Über akute Leukämie. Deutsch. med. Wschr. 1895. Bd. 21. Nr. 39. S. 639—642. Nr. 40. S. 663—667. Nr. 41. S. 676—680. S. 699—702 u. Nr. 43. S. 712—715. — [41]) *Fraenkel* und *Benda*, Klinische Mitteilungen über akute Leukämie. Verh. des XV. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1897. S. 359—382. — [42]) *Frank*, Über essentielle Thrombopenie. Konstitutionelle Purpura. (Pseudohämophilie.) Berl. kl. Wschr. 1915. Jahrg. 52. Nr. 18. S. 454—458 und Nr. 19. S. 490 bis 494. — [43]) *Derselbe*, Aleukia haemorrhagica. I. Aplastische (aregenerative) Anämie. Panmyelophtyse. II. Aplastische Anämie beim Menschen durch Benzoldämpfe und Röntgenstrahlen. Berl. kl. Wschr. 1915. Jahrg. 52. Nr. 37. S. 961—968 und Nr. 41. S. 1067—1068. — [44]) *Derselbe*, Aleukia splenica. Die splenogene Leukomyelotoxikose. Aleukia haemorrhagica. III. Berl. kl. Wschr. 1916. S. 553—561. — [45]) *Geißler* und *Japha*, Anämie mit

lymphatischem Blutbild. Jahrb. f. Kinderh. 1900. Bd. 52. S. 572—583. — 46) *Gilbert* et *Weil*, Contribution à l'étude de la leucémie aigue. Arch. de méd. exp. 1899. XI. 2. p. 157—225. — 47) *Dieselben*, Contribution à l'étude de la leucémie aigue (deuxième mémoire). Arch. de méd. exp. 1904. T. XVI. p. 163—176. — 48) *Glinsky*, Zur pathologischen Anatomie der akuten Lymphämie. Virch. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. kl. Med. Bd. 171. 1903. S. 101—118. — 49) *Helly*, Die hämatopötischen Organe. Wien. Hölder 1906 in Nothnagels Spez. Path. u. Ther. — 50) *Derselbe*, Primäre Knochenmarksinsuffizienz und Bluterkrankungen. Prager med. Wschr. 1908. S. 785. 51) *Herz*, Zur Kenntnis der aplastischen Anämie. Wien. kl. Wschr. 1908. S. 1363—1367. — 52) *Derselbe*, Zur Kenntnis der akuten Leukämie. Wien. kl. Wschr. 1909. S. 491—495. — 53) *Derselbe*, Zur Frage der gemischten Leukämie. Wien. kl. Wschr. 1909. S. 1030—1032. — 54) *Derselbe*, Akute Leukämie. 1910. — 55) *Herz* und *Kino*, Ein Fall von akuter Riederzellenleukämie. Wien. kl. Wschr. 1910. Nr. 11. S. 395—397. — 56) *Herz*, Die akute Leukämie (in Kraus-Brugsch, Spez. Path. u. Ther. Bd. VIII. S. 531 bis 572). Urban & Schwarzenberg. Wien 1919. — 57) *Herxheimer*, Über einen kombinierten Fall von lymphatischer und Myeloblastenleukämie. Ztrlbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. 24. Nr. 20. S. 897—908. J. 1913. — 58) *Herxheimer*, Über die Lymphoblasten (großzellig lymphatische) und Myeloblastenleukämie. Münch. med. Wschr. 1913. Jahrg. 60. Nr. 45 u. 46. S. 2306—2310 und 2573—2577. — 59) *Herzog*, Zur Kenntnis der Boriozephalusanämie. Münch. med. Wschr. 1920. Nr. 48. S. 1383—1385. — 60) *Heß* und *Isaac*, „Über medulläre lymphatische Pseudoleukämie". Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 21. 1921. H. 5. S. 442—446. — 61) *Heubner*, Knochenmark und aplastische Anämie im frühen Kindesalter. Fol. haem. 1905. S. 347—367. — 62) *Hinterberger*, Ein Fall von akuter Leukämie. Dt. Arch. f. kl. Med. Bd. 48. 1b. 91. S. 324—343. — 63) *Hirschfeld* und *Alexander*, Ein bisher noch nicht beobachteter Befund bei einer Fall von akuter (myeloider) Leukämie. Berl. kl. Wschr. 1902. Nr. 11. S. 231—235. — 64) *Hirschfeld*, Zur Kenntnis der atypischen myeloiden Leukämie. Berl. kl. Wschr. 1905. Nr. 32. S. 1004—1008. — 65) *Derselbe*, Über schwere Anämie ohne Regeneration des Knochenmarkes. Berl. kl. Wschr. 106. Nr. 18. S. 545—548. — 66) *Derselbe*, Weiteres zur Kenntnis der myeloiden Umwandlung. Berl. kl. Wschr. 1906. Nr. 32. S. 1064—1067. — 67) *Derselbe*, Über akute myeloide Leukämie. Berl. kl. Wschr. 1907. Nr. 25. S. 772—775. — 68) *Derselbe*, Über aplastische Anämie. Fol. haem. Arch. Bd. XII. 1911. S. 347—361. — 69) *Derselbe*, Malignes Granulom und aplastische Anämie. Charité-Annalen 1912. Jahrg. 36. S. 573—577. — 70) *Derselbe*, Pseudoleukämie. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 1911. — 71) *Hitschmann* und *Lehndorff*, Ein Fall leukämieartiger Erkrankung mit megaloblastischer Anämie und eigentümlichem Exanthem. Ztschr. f. Heilk. 1903. Bd. 24. S. 196—204. — 72) *Huber*, Acute lymphatic leukaemie. Arch. of pediatries. 1913. Vol. XXX. p. 805—813. — 73) *Hutchinson*, Some disorders of the blood and the blood forming organs in early life. The Lancet. May 1904. p. 1253—1262, 1323—1333, 1402—1409. — 74) *Isaac* und *Cobliner*, Über mikrolymphozytäre Typen akut myeloischer Leukämien. Fol. haem. Arch. Bd. X. 1910. S. 459 bis 474. — 75) *Jagic* und *Schiffner*, Über lymphatische Reaktionen. W. m. Wschr. 1920. Nr. 1. S. 27—30. — 76) *Jakobsthal*, Ärztl. Ver. in Hamburg. Sitz. v. 19. 10. 1920. Münch. med. Wschr. 1920. Nr. 45. S. 1302. — 77) *Jewett*, Notes on leukaemia with report of three cases. The Philad. Med. Journ. Vol. VII. 1901. p. 816—819. — 78) *Jungmann* und *Grosser*, Infektiöse Myelozytose. Ein Beitrag zur Frage der myeloiden Blutbildung.

Jahrb. f. Kinderh. 1911. S. 596—602. — [79]) *Kaznelson*, Zur Frage der „akuten Aleukie". Ztschr. f. kl. Med. 1916. Bd. 83. S. 1840. — [80]) *Kleinschmidt*, Zur Kenntnis der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter. Berl. kl. Wschr. 1917. Nr. 44. S. 1053—1055. — [81]) *Derselbe*, Aplastische (aregeneratorische) hämolytische Anämie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderh. 1915. Bd. 81. S. 1—16. — [82]) *Kränzle* und *Rehn*, Ein bemerkenswerter Fall von Leukämie bei einem 9jährigen Knaben. Arch. f. Kinderh. 1909. Bd. 50. S. 125—133. — [83]) *Krjussow*, Über einen Fall akuter Mikrolymphoidozytenleukämie. Fol. haem. Arch. Bd. XV. 1913. S. 328—345. — [84]) *Larabee*, Aplastic Anaemia with report of a case. The ameri.c. journ. of the med. sc. Vol. CXLII. 1911. p. 57—68. — [85]) *Lawatschek*, Ein Fall von Aleukämie mit aplastischem Blutbild. Jahrb. f. Kinderh. 1915. Bd. 81. S. 342—347. — [86]) *Lehndorff*, Über Lymphozytenleukämie im Kindesalter. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. in Wien. Sitz. v. 18. 1. 1906. Beil. 11. S. 1—12 und Wiener med. Wschr. 1906. S. 312—318. — [87]) *Derselbe*, Akute Leukämie mit Hautexanthem. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. Sitz. v. 9. 11. 1911. S. 198—201. — [88]) *Derselbe*, Agonale Sepsis mit dem Blutbilde einer akuten Myeloblastenleukämie. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. in Wien. Sitz. v. 25. 6. 1914. S. 171—174. — [89]) *Leube*, Über einen Fall von rapid verlaufender schwerer Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Beschaffenheit des Blutes. Sitzungsber. der phys.-med. Ges. zu Würzburg 12. 7. 1900. S. 46—54. — [90]) *Levy*, Über leukanämoide Blutbefunde auf nicht leukämischer Basis. Fol. haem. Arch. 1910. Bd. IX. S. 38—63. — [91]) *Lommel*, Zur Behandlung der Leukämie und Pseudoleukämie mit Röntgenstrahlen. (Anhang: kongenitale Leukämie.) Münch. med. Wschr. 1905. Nr. 19. S. 904—906. — [92]) *Löwenstein*, Zur Kenntnis der Leukämie im Kindesalter. Diss. Berlin 1913. Ref. Ztrlbl. f. inn. Med. Bd. VIII. 1913. S. 455. — [93]) *Lydtin*, Ein Fall von Mikromyeloblastenleukämie. Fol. haem. Arch. Bd. XV. 1913. S. 317—327. — [94]) *Mager* und *Sternberg*, Zur Kenntnis der akuten myeloiden (gemischtzelligen) Leukämie. Wiener kl. Wschr. 1906. Nr. 49. — [95]) *Mayer* und *Heinecke*, Blutbildung bei schweren Anämien und Leukämien. Dt. Arch. f. kl. Med. Bd. 88. 1907. S. 435—492. — [96]) *Mennacher*, Ein Fall von chronischer Lymphozytenleukämie bei einem 11monatigen Kinde. Münch. med. Wschr. 1906. Nr. 43. S. 2106—2110. — [97]) *Morawitz*, Über atypische schwere Anämien. Dt. Arch. f. kl. Med. Bd. 88. 1907. S. 492—502. — [98]) *Michaelis*, Über einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. Ztschr. f. kl. Med. Bd. 45. 1902. S. 87—95. — [99]) *Middleton* and *Hunter*, A case of acute leukaemia. The Lancet. July 1903. p. 162—163. — [100]) *Moritz*, Zur Frage der Lymphozytenleukämie und Pseudoleukämie. Fol. haem. Arch. 1907. Bd. IV. S. 627—635. — [101]) *Derselbe*, Über akute Pseudoleukämie. St. Petersb. med. Wschr. 1906. S. 419—423. — [102]) *Mosse*, Zur Kenntnis der Pseudoleukämie nach der Werlhofschen Krankheit. Festschr. f. Senator. Berlin 1904. S. 235—249. — [103]) *Muir*, A case of purpura and intense anaemie with marked difficiency in the red hone marrow. The brit. med. journ. 1900. Vol. II. p. 909—911. — [104]) *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. — [105]) *Derselbe*, Ergebn. u. Probl. d. Leukämieforschung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1910. Bd. V. S. 222—251. — [106]) *Derselbe*, Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Dt. med. Wschr. 1900. Bd. 26. Nr. 18. S. 287—290. — [107]) *Derselbe*, Zur Embryologie der blutbildenden Organe. Verh. d. 23. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1906. S. 580—584. — [108]) *Neumann*, Über myelogene Leukämie. Berl. kl. Wschr. 1878. Nr. 6, 7, 9, 10. — [109]) *Ortner*, Beitrag zur Leukämie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 32. S. 252. — [110]) *Paltauff*,

Leukosarkomatose und Myeloblastenleukämie. Wien. kl. Wschr. 1912. Nr. 1. S. 46—51. — [111]) *Panton* and *Tidy*, Myeloid leukaemia chronic and acute. The Lancet. 1912. I. p. 1328—1333. — [112]) *Dieselben*, Some atypical cases of leukaemie. Fol. haem. Arch. Bd. XVII. 1914. S. 398—406. — [113]) *Pappenheim*, Morphologische Hämatologie. Fol. haem. Arch. — [114]) *Derselbe*, Über die Stellung der akuten Leukämien und die Bedeutung der großen Lymphozyten Ehrlichs an und für sich und für die Pathologie dieser Erkrankung. Fol. haem. Arch. Bd. IV. — [115]) *Derselbe*, Unsere derzeitigen Vorstellungen von Wesen und Zustandekommen der perniziösen Anämie. Fol. haem. Arch. Bd. XXII. S. 149—170. — [116]) *Derselbe*, Technik und Methodologie der klinischen Blutuntersuchung. Leipzig 1919. Verlag Klinkhardt. — [117]) *Derselbe*, Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung. Ztschr. f. kl. Med. Bd. 39. 1900. S. 171—193. — [118]) *Derselbe*, Die Blutveränderungen im allgemeinen, ihr Wesen, Zustandekommen, symptomatischer Wert und diagnostische Bedeutung. Kraus-Brugsch, Spez. Path. u. Ther. inn. Med. Bd. VIII. S. 1—55. — [119]) *Pappenheim* und *Hirschfeld*, Über akute myeloide und lymphadenoide makrolymphozytäre Leukämie. Fol. haem. Arch. 1908. Bd. V. S. 347 bis 424. — [120]) *Pollmann*, Ein Fall von Leukämie beim Neugeborenen. Münch. med. Wschr. 1898. Nr. 2. S. 44—48. — [121]) *Potpeschnigg*, Beiträge zur Kasuistik der primären Blutkrankheiten im Kindesalter. Wien. med. Wschr. 1917. S. 24—27. — [122]) *Randle C. Rosenberger*, A case of acute lymphatic leukaemia. Americ. journ. of the med. sc. 1904. Vol. CXXVIII. p. 583—600. — [123]) *Reh*, Leucémie lymphoide myélogène pur. Arch. des malad. du cœur. 14. 1921. 167. Ref. Mtsschr. f. Kinderh. 1922. Bd. 22. S. 108. — [124]) *Reichmann*, Über einen Fall von akuter atypischer myeloischer Leukämie. Münch. med. Wschr. 1910. S. 2002—2003. — [125]) *Reid*, *Calwel*, *Thomson*, Notes of a case of „nodular leukaemia". The brit. med. journ. 1913. p. 1318—1319. — [126]) *Ross*, Three cases of acut myeloid leukaemia. The Lancet. 1916. Ref. Ztrlbl. f. inn. Med. 1917. S. 323. — [127]) *Schippers*, Ein Fall von akuter aleukämischer Lymphadenose. Berl. kl. Wschr. 1913. S. 61—62. — [128]) *Schultze*, Ein Beitrag zur Kenntnis der akuten Leukämie. Zieglers Beitr. zur Path., Anat. u. allgem. Path. Bd. 39. 1906. S. 252—279. — [129]) *Derselbe*, Zur Differentialdiagnose der Leukämien. Münch. med. Wschr. 1919. Nr. 4. S. 167—169. — [130]) *Schridde*, Darstellung der Lymphozytenkörnelungen im Gewebe. Ztrlbl. f. allgem. Path. 1905. Bd. XVI. Nr. 18. — [131]) *Derselbe*, Myeloblasten, Lymphoblasten und lymphoblastische Plasmazellen. Zieglers Beitr. zur path. Anat. u. allgem. Path. Bd. 41. 1907. S. 223 bis 238. — [132]) *Derselbe*, Die blutbereitenden Organe. In Aschoffs Path. Anat. Jena 1909. Fischer. — [133]) *Schwarz*, Über einen Fall extremer Leukopenie. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. in Wien. 1904. S. 190—192. — [134]) *Seelig*, Ein Fall von akuter Leukämie. Dt. Arch. f. kl. Med. 1895. Bd. 54. S. 537—543. — [135]) *Senator*, Über lymphadenoide und aplastische Veränderungen des Knochenmarkes. Ztschr. f. kl. Med. 1904. Bd. 54. S. 1—15. — [136]) *Steffan*, Über einen Fall akuter Myeloblastenleukämie und über die Beziehungen Leukämie — Sepsis. Fol. haem. Arch. Bd. XXI. 1917. S. 50—78. — [137]) *Strauß*, Ein Fall von akuter Leukämie. Arch. f. Kinderh. 1900. S. 272—288. — [138]) *Stewart*, A case of acute leukaemia presenting some interesting features. The americ. journ. of the med. sc. 1901. Vol. 122. p. 576—584. — [139]) *Steward* and *Campbell*, Zit. nach *Churchill* (22). — [140]) *Sternberg*, Über die akute myeloische Leukämie. Wien. kl. Wschr. 1911. Nr. 47. S. 1623—1637. — [141]) *Derselbe*, Leukosarkomatose und Myeloblastleukämie. Zieglers Beitr. zur path. Anat. u. allgem. Path. Bd. 61. 1916. S. 75—99. — [142]) *Derselbe*, Über akute Leukämie. Wien. kl. Wschr. 1920.

S. 553—557. — [143]) *Theodor,* Akute Leukämie im Kindesalter. Arch. f. Kinderh. 1897. Bd. 22. S. 47—60. — [144]) *Türk,* Klinische Hämatologie. — [145]) *Derselbe,* Septische Erkrankungen bei Verkümmerung des Granulozytensystems. Wien. kl. Wschr. 1907. S. 157. — [146]) *Derselbe,* System der Lymphomatosen. Wien. kl. Wschr. 1903. S. 1073. — [147]) *Derselbe,* Beziehungen zwischen myeloidem und lymphoidem Gewebe. Verh. d. 23. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1906. S. 583—644. — [148]) *Treadgold,* Myeloid leukaemia in a child with blood picture of so called megaloblastic degeneration. The Lancet. 1913. I. p. 94—97. — [149]) *Ward Gordon,* A case of nodular leukaemie. Brit. journ. of child. dis. 1912. Ref. Fol. haem. Arch. Vol. XIII. 1912. p. 258. — [150]) *Derselbe,* Secondary or symptomatic leukaemia. The Lancet. May 1914. p. 1459—1461. — [151]) *Waterhouse,* Aleukocytaemic leukaemia. The Bristol med. chir. journ. Vol. XXXI. 1913. p. 10—18. — [152]) *Parkes Weber,* Acute aplastic Anaemia. Fol. haem. Arch. 1915. p. 15—24. — [153]) *v. d. Wey,* Beitrag zur Kenntnis der Leukämie. Dt. Arch. f. kl. Med. Bd. 57. 1896. S. 287—301. — [154]) *Wilkinson,* A case of leucaemia with change of type in the appearences of the blood. The Lancet. June 1903. p. 1739. — [155]) *Wolff,* Über aktive Beweglichkeit der Lymphozyten. Berl. kl. Wschr. 1901. Nr. 52. S. 1290—1292. — [156]) *Derselbe,* Über aplastische lymphatische Leukämie und über Stillstand (Remission) bei Leukämie. Berl. kl. Wschr. 1905. S. 35—38. — [157]) *Ziegler,* Klinischer und anatomischer Beitrag z. Lehre von der chronischen lymphatischen und myeloischen Leukämie. Dt. Arch. f. kl. Med. 1911. Bd. 72. S. 53—96. — [158]) *Ziegler* und *Jochmann,* Zur Kenntnis der akuten myeloischen Leukämie. Dt. med. Wschr. 1907. Nr. 19. S. 749—753. — [159]) *Zypkin,* Über die akute Pseudoleukämie und die Wechselbeziehungen zwischen den Blutkrankheiten. Virch. Arch. f. path. Anat. u. Phys. u. f. kl. Med. 1912. Bd. 209. S. 56—96.

II.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Zürich [Direktor: Prof. *E. Feer*].)

# Zur Frage des sog. infantilen Kernschwundes. (Moebius.)

Ein Fall von angeborener totaler unilateraler Okulomotorius- und Trochlearislähmung.

Von

Dr. G. FANCONI,

Assistent an der Klinik.

1892 versuchte *Möbius*[1]) verschiedene Formen von angeborenen oder in der Kindheit langsam sich entwickelnden, zu einem stationären Zustand führenden Lähmungen im Bereich der Gehirnnerven zu dem Krankheitsbegriff des *infantilen Kernschwundes* zu vereinigen. Er rechnet zu diesem als kausale Einheit aufzufassenden Krankheitstyp folgende Formen:

1. Ophthalmoplegia exterior totalis.
2. Doppelseitige Abduzens-Fazialislähmung.
3. Ein- und doppelseitige Abduzenslähmung.
4. Doppelseitige Okulomotoriuslähmung.
5. Ein- und doppelseitige Ptosis.

All diesen Fällen gemeinsam ist das Freibleiben der Akkomodation und des Pupillenspiels.

Dieser geistreiche, nur klinisch und gar nicht pathologisch-anatomisch begründete Versuch, „die doppelseitige Ophthalmoplegia externa usw. als gereinigtes Präparat" hinzustellen, blieb aber nicht unangefochten. *Heubner*[2]) trat auf Grund eines sorgfältig, auch anatomisch untersuchten Falles dem Ausdruck „Kernschwund" entgegen und schlug die Bezeichnung *Kernmangel* (Kernaplasie) vor. Danach müßten die in der Kindheit erworbenen Lähmungen als etwas prinzipiell Andersartiges abgetrennt werden. *Kunn*[3]) führte gewichtige Argumente dafür an, daß vielfach Veränderungen der entsprechenden Muskelgebiete das Primäre sei und erst sekundär Nerv und Kern atrophierten. *Marfan* und *Délille*[4]) konnten in einem Fall von einseitiger Fazialisparese einen völligen Defekt des inneren Ohres und des peripheren Fazialisstammes im Bereich des Fel-

---

[1]) M. m. Wschr. 1892.

[2]) Charité Annalen 1900 (zitiert nach Zappert).

[3]) Beitr. zur Augenheilk. II, 1895.

[4]) Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. Paris 1901 (zitiert nach Zappert).

senbeines nachweisen. Man darf sich also nicht verwundern, wenn *Zappert*[1]) in seinem Referat über infantilen Kernschwund 1910 zu folgenden Schlußsätzen kommt:

1. Die Bezeichnung infantiler Kernschwund ist nicht aufrecht zu erhalten.

2. Das Vorhandensein einer kongenitalen Kernaplasie ist, wenn auch selten, doch sichergestellt. (Fall Heubner.)

3. In einer großen Zahl von Fällen, namentlich von Lähmungen im Gebiete der Augenmuskeln und des Fazialis ist eine periphere Erkrankung (Muskel, Nerv) erwiesen.

4. In vivo ist die Diagnose der angeborenen Kernaplasie kaum zu stellen; bei einseitigem Beweglichkeitsdefekt des Auges und bei einseitiger Fazialislähmung wohl sicher auszuschließen.

Der Versuch von *Möbius*, auf diesem Gebiete einen einheitlichen Krankheitsbegriff einzuführen, ist als gescheitert zu betrachten. Um so wichtiger ist es, neue ergänzende Beobachtungen zu sammeln, besonders wenn sie, wie unser äußerst seltener Fall, schon klinisch erlauben, die Stelle der Läsion mit ziemlicher Sicherheit zu bestimmen.

*Auszug aus der Krankengeschichte.*

*Familienanamnese:* Keine Mißbildungen, kein Alkoholismus in der Aszendenz, 2 gesunde Geschwister.

6. Juni 1922. *Geburt* 1 Monat zu früh. Erst 3 Tage nach dem Blasensprung traten die Wehen auf. Wegen Schlechterwerden der kindlichen Herztöne Pituglandol eingespritzt. Spontane Geburt 3—4 Stunden nach Beginn der Wehen. Leichte Asphyxie, welche durch Wechselbäder usw. rasch überwunden wurde (keine Schultzesche Schwingungen).

20. Juni. Patient wird wegen starken inspiratorischen Stridors in die Poliklinik gebracht. *Frühgeburt* von 1960 g Gewicht und 44½ cm Länge. Es fällt auf, daß *das linke Auge nicht geöffnet wird.*

31. Juli. Aufnahme ins Spital. Wird noch gestillt. Gewicht 2750 g. Stridor noch vorhanden. Es wird die Diagnose auf totale linksseitige Okulomotoriuslähmung gestellt. Pupillen mittelweit bis eng, reaktionslos.

23. Juni 1923. Wiederaufnahme. Gewicht 7240 g. Länge 68,5 cm. Kopfumfang 42 cm. Patient sieht blaß aus (Hämoglobin 40 Sahli). Kann weder sitzen noch mit dem Löffel essen. Geistig entschieden etwas zurück. Der *Stridor* hat eher zugenommen, besonders im Schlafe, wo er zeitweise im ganzen Hause hörbar ist.

Befund von Prof. *Nager* bei der Schwebelaryngoskopie (Auszug):

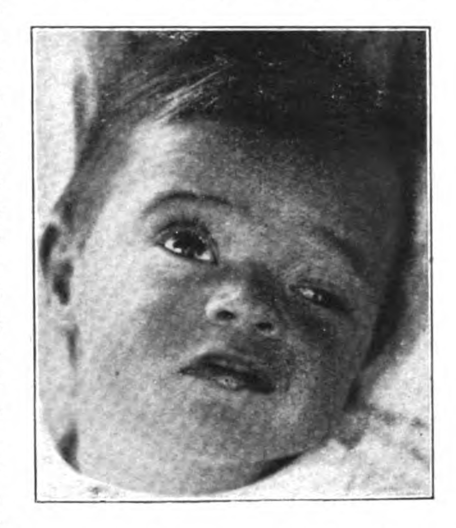
Bei der Inspiration werden beide Stimmbänder gegen die Medianlinie angesogen, wodurch ein deutlich hörbarer Stridor entsteht. Diagnose: Störung der Abduktorenfunktion. Als Ursachen der Störung kann hier in Betracht kommen: ein mangelhafter Tonus der Muskulatur, oder eine Störung der reflektorischen Innervation des Kehlkopfes, möglicherweise auch eine abnorme Weichheit des Kehlkopfskelettes. Zeichen einer einseitigen Lähmung oder Atrophie sind nicht festzustellen.

---

[1]) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. V, 1910.

Motilität, Sensibilität und Reflexe normal, Wassermann negativ. Röntgenaufnahme des Schädels: Sella turcica und Umgebung normal.

Augenbefund: *Das linke Auge* bietet genau dasselbe Bild wie vor einem Jahr. Das Gesicht wird aber, da das rechte Auge fixiert und sich lebhaft bewegt, viel stärker verunstaltet als früher. Das linke Oberlid hängt schlaff herunter; die linke Augenbraue steht etwas höher als die rechte (kompensatorische Innervation des M. orbicularis). Hebt man das Lid, so schreit das Kind und verzieht die ganze linke Gesichtshälfte (starke Lichtscheu). Der normal entwickelte Bulbus steht gewöhnlich in Mittelstellung. Läßt man Patient nach rechts blicken, so geht der linke Bulbus nicht über die Mittellinie hinaus; beim Blick nach links führt er eine deutliche, genau horizontale Linksbewegung aus (M. rectus externus) ohne irgendwelche Raddrehung. Demnach ist anzunehmen, daß der N. trochlearis (M. obliquus superior) auch mitbetroffen ist. Auch bei der schwer zu prüfenden Konvergenz geht der linke Bulbus nicht über die Mittellinie hinaus. Die Pupille ist mittelweit bis eng (2,5 nach dem Haabschen Pupillenmesser) und bleibt so, sowohl bei direkter und konsensueller Belichtung, als auch bei Verdunklung. Akkomodation nicht prüfbar. Augenhintergrund (Prof. *Vogt*): gut begrenzte, normale Papille mit physiologischer Exkavation.



*Das rechte Auge* wird nach allen Richtungen normal bewegt. Im speziellen funktioniert der M. obliquus superior (N. trochlearis) gut, denn es tritt keine Raddrehung beim Blicken nach rechts unten auf. Die Pupille reagiert prompt auf Belichtung, und zwar auch konsensuell. Es muß also auch das linke Auge lichtempfindlich sein.

*Pharmakologische Prüfung der Pupillen:* Die Pupillengröße wurde bei allen Versuchen bei der Beleuchtung einer Taschenlaterne in 15 cm Entfernung mit dem Haabschen Pupillenmesser verglichen.

1. Reizung des Parasympathikus (Sphincter iridis) durch Einträufeln eines Tropfens 1%iger Eserinlösung.

| | rechte Pupille | linke |
|---|---|---|
| vor dem Einträufeln . . . . . . . . | 1,5—2 | 2,5 |
| 15 Min. nach dem Einträufeln . . . | 1—1,5 | 1,5—2 |
| 45 „ „ „ „ . . . | 1 | 1,5 |
| 30 St. „ „ „ . . . | reagiert normal | 2,0 |

2. Lähmung des Parasympathikus durch einen Tropfen 1%iger Atropinlösung. Beide Pupillen erweitern sich sehr stark und bleiben es mehrere Tage.

3. Reizung des Sympathikus (Dilatator):
   a) durch einen Tropfen 1%iger Kokainlösung,

| | rechte Pupille | linke |
|---|---|---|
| vor dem Einträufeln . . . . . . . . | 2,0 | 2,5 |
| 15 Min. nach dem Einträufeln . . . | 3,5 | 3,5 |
| 3 St. „ „ „ . . . | 2,0 | 3 |

b) 1‰ige Adrenalinlösung verändert weder links noch rechts die Pupillengröße. Es besteht also weder eine Hypertonie des Dilatators, noch eine Hypotonie des Sphinkters.

Es reagiert der für die Lichtreaktion gelähmte linke Sphinkter pharmakologisch prompt und ausgiebig. Allerdings überwiegt links die Dilatatorwirkung etwas, was sich im Eserinversuch im Größerbleiben der verengten Pupille (1,5 statt 1) und im Kokainversuch in der längerdauernden Erweiterung äußert.

### *Zusammenfassung.*

Bei einem in der Entwicklung etwas zurückgebliebenen frühgeborenen Kinde finden wir einerseits einen stark ausgesprochenen Stridor congenitus, der wahrscheinlich nicht auf einer nervösen Störung beruht, anderseits eine linksseitige totale innere und äußere Okulomotorius- und Trochlearislähmung, welche kurz nach der Geburt beobachtet wurden und sich unverändert bis heute (1½ Jahre) erhalten hat. Sonst ist das gelähmte Auge normal und lichtempfindlich.

### *Lokalisation des Herdes.*

1. Da die Kerne der Augenmuskeln im Hirnstamm von beiden Hemisphären innerviert werden, so vermag ein *supranukleärer Herd,* der irgendeine Augenbahn betrifft, keine manifeste Lähmung hervorzurufen, weil die von der andern Hemisphäre kommenden Impulse zur Aufrechterhaltung der Augenbewegungen ausreichen. Diese Überlegung, sowie die Tatsache, daß auch der Sphincter iridis paralysiert ist, erlauben uns eine supranukleäre Lähmung mit Sicherheit abzulehnen.

2. Schwieriger ist es, einen einseitigen *nukleären Herd* auszuschließen[1]). *Uhthoff* schreibt im Gräfe-Sämisch-Handbuch der gesamten Augenheilkunde, 11. Bd. 1911: „Die rein unilaterale Ophthalmoplegie kann unter der Voraussetzung einer totalen Trochleariskreuzung und einer partiellen Okulomotoriskreuzung nicht ausschließlich nukleären Ursprungs sein."

Während ein Teil der vom Okulomotorius besorgten Muskeln (Levator Palp. und rectus sup.) nur vom gleichseitigen Kern innerviert werden, wird es der Obliquus sup. nur vom gekreuzten Trochleariskern. In unserem Falle, wo am linken Auge sowohl alle vom Okulomotorius, als auch der vom Trochlearis innervierte Muskel gelähmt ist, müßte man demnach annehmen, daß der Okulomotoriuskern auf der linken, der Trochleariskern dagegen auf der rechten Seite lädiert wäre, was

---

[1]) Anmerkung: Das Verständnis folgender Ausführungen wird wesentlich erleichtert durch die schematische Abbildung der Augenmuskelbahnen von *Bing* auf Seite 251 im 9. Bd., 1. Teil, 1. Hälfte der spez. Pathol. und Therapie innerer Krankheiten von *Krauß* und *Brugsch* 1923.

sehr unwahrscheinlich klingt. Ferner führt der N. oculum. Fasern, die sowohl vom gleichseitigen als auch vom gekreuzten Kern stammen; es sind dies Fasern, welche den Rectus int. und den Obl. inf. innervieren. Bei einer Läsion ausschließlich des Kernes müßten demnach diese Muskeln dank der teilweise gekreuzten Innervation wenigstens teilweise noch funktionstüchtig bleiben, was bei unserem Kinde nicht der Fall ist. Drittens spricht gegen eine nukleäre Lähmung erfahrungsgemäß die Beteiligung der inneren Augenmuskeln (Sphincter), weil deren Kerne getrennt von denjenigen der äußeren Augenmuskeln liegen.

3. Das Mitbetroffensein des Pupillenspiels bei erhaltener Kontraktibilität der Sphincter iridis (pharmakologische Prüfung) sowie das Intaktbleiben ausgerechnet des getrennt innervierten M. rectus ext. (N. abducens) erlaubt eine *primäre Atrophie der Augenmuskeln* im Sinne *Kunns* auszuschließen.

4. *Es bleibt also das weitaus wahrscheinlichste eine Läsion zwischen Kern und Muskel, also des peripheren Nerven übrig.*

*Pathogenese der Lähmung.*

Unser erster Gedanke war, daß durch ein *Geburtstrauma*, der N. oculom. und trochl. verletzt worden seien. Gewiß hat der vorzeitige Blasensprung eine viel stärkere Beanspruchung des Kopfes bei der Eröffnung der Geburtswege zur Folge gehabt. Die Geburt ist aber spontan erfolgt; und es handelt sich einerseits um ein kleines frühgeborenes Kind, anderseits um eine gutgebaute Mutter, die schon zwei kräftige Kinder normal geboren hat. Ferner müßten bei einer, erst bei der Geburt entstandenen Okulomotoriuslähmung, wie bei der später erworbenen, der Bulbus infolge Überwiegen des Tonus des noch funktionierenden rectus ext. lateralwärts abgelenkt werden. Nach *Kunn* ist gerade die Beibehaltung der normalen Augenstellung bei hochgradigen Bewegungsdefekten ein wichtiges Kriterium für das Angeborensein einer Ophthalmoplegie. Drittens haben wir nirgends in der Literatur einen dem unsrigen ähnlichen Fall infolge Geburtsverletzung ausfindig machen können.

Alle diese Momente scheinen uns sehr gegen ein Geburtstrauma zu sprechen, allerdings ohne daß sie es mit Sicherheit auszuschließen erlauben. *Viel mehr Wahrscheinlichkeit hat meines Erachtens die Annahme eines angeborenen Defektes des N. oculom. und trochl.* ähnlich wie im oben zitierten Falle von *Marfan* und *Délille.*

Die Frage, ob ein *Kernschwund im Möbiusschen Sinne* vorliegen könnte, ist eigentlich schon durch die Lokalisation des

Herdes in Nerven verneint. Auch paßt unser Fall gar nicht zum Möbiusschen Krankheitsbild: Erstens, weil die inneren Augenmuskeln mitbeteiligt sind, zweitens, weil die unilaterale Okulomotoriuslähmung in der Möbiusschen Zusammenstellung (Seite 1) nicht erwähnt ist. Trotzdem tragen wir diesen Fall im Zusammenhang mit dem Möbiusschen Krankheitsbilde vor, weil wir vermuten, daß ebensogut wie unserem, auch noch anderen lokalisationsdiagnostisch nicht so klaren Fällen von Ophthalmoplegie, bei welchen ein Kernschwund diagnostiziert wurde, ebenfalls eine Aplasie des peripheren Nerven zugrunde liegen könnte. (Z. B. bei manchen Fällen von angeborener Abduzenslähmung, Ptosis usw.)

*Verhalten der Pupille.*

Theoretisch von gewissem Interesse ist auch das Verhalten der Pupille. Wir wissen, daß die Läsion eines sympathischen Nerven auf der postganglionären Bahn die Degeneration von dessen Endigungen zur Folge hat. Z. B. wenn der Sympathicus peripher vom Ganglion cerv. sup. durchschnitten wird, so erweitert nach einiger Zeit Kokain die verengte Pupille nicht mehr, weil eben der Dilatator bzw. dessen Endigungen degeneriert sind. Da in unserem Falle die lichtstarre linke Pupille auf Atropin- und Eserineinträuflung fast so gut wie die gesunde rechte reagiert, können wir schließen, daß die postganglionäre Bahn und die (nutritiven) Ganglienzellen im Ganglion ciliare intakt geblieben sind. Während aber bei der erworbenen totalen Okulomotoriuslähmung oberhalb des Ganglion ciliare die Pupille stark erweitert ist, weil die zentralen, den Tonus bedingenden Reize wegfallen, ist sie im Gegenteil in unserem Falle recht eng. Es müssen also die Ganglienzellen des Ganglion ciliare, welche wahrscheinlich niemals mit dem Zentrum im Hirnstamm im Zusammenhang standen, die Fähigkeit sich angeeignet haben, von sich aus dem Sphincter einen gewissen Tonus zu geben. Es wäre dies cum grano salis ein Analogon zu den spastischen Paresen der quergestreiften Muskeln bei Läsion des centralen Neurons. Vielleicht kann man dieses Abweichen der Pupillengröße bei der kongenitalen und erworbenen Okulomotoriuslähmung zur Differentialdiagnose beider benützen. Es würden also enge Pupille, Beibehaltung der normalen Augenstellung, Fehlen von Doppelbildern für eine kongenitale Okulomotoriuslähmung sprechen, weite Pupillen, Ablenkung des Bulbus nach außen unten und Auftreten von Doppelbildern für eine erworbene Lähmung sprechen.

III.

(Aus der Kinderklinik der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. *Bessau*].)

# Zur Pathologie des Milchnährschadens.

Zweite Mitteilung*).

## Nahrung, Stuhlbeschaffenheit und Bifidusflora.

Von

Dr. REINHOLD RÜHLE,
Assistenzarzt.

Bei einer Durchsicht der recht zahlreichen Arbeiten, die sich mit dem Studium der Bakterienflora des Säuglingsdarms beschäftigen, muß es auffallen, wie wenige Untersucher bisher Versuche über die Abhängigkeit und Wechselbeziehungen zwischen der Darmflora und der Nahrung resp. gewissen Nahrungskomponenten vorgenommen haben. Daß gerade diese Frage nicht eingehender untersucht wurde, liegt in den mannigfachen Schwierigkeiten begründet, die sich der Methodik solcher Versuche hindernd in den Weg stellen. Aus naheliegenden Gründen sind derartige Studien zumeist auf die Bakterienbeobachtung in den frisch entleerten Fäzes oder an dem aus dem Rektum entnommenen Stuhle beschränkt. Wir erhalten auf diese Weise jedoch höchstens ein Abbild der Flora der untersten Dickdarmabschnitte, also am Ende der bakteriellen Zersetzungsprozesse, ohne die Möglichkeit zu haben, Eingehenderes über die Wirkung verschiedener Nahrungen auf die Darmbakterienflora der untersten Ileumabschnitte, wo normalerweise die bakterielle Zersetzung beginnt, zu erfahren. Aber selbst wenn wir uns auf die bakteriologische Erforschung der Stuhlflora beschränken, um zunächst einmal Veränderungen dieser Flora innerhalb des normalen Formenkreises bei verschiedener Nahrung festzustellen, so gibt es hierbei noch mancherlei Schwierigkeiten. Es sei besonders auf die Beurteilung der mikroskopischen Untersuchung der Stühle im gefärbten Präparat hingewiesen. Schreibt doch *Moro* [1]), daß eine von ihm begonnene Arbeit über den

*) I. Mitteilung siehe dieses Jahrbuch Nr. 92, S. 14, 1920.

Einfluß der verschiedenen Kohlehydrate auf die Bakterienflora des Stuhles „unvollendet bleiben mußte, weil sich trotz relativ einfacher Verhältnisse bei der bakterioskopischen Analyse der Präparate, besonders im Transformationsstadium und bei älteren Kindern, so große Schwierigkeiten ergaben, daß von einer Sicherheit des Urteils keine Rede sein konnte". Aus solchen Schwierigkeiten der Methodik erklärt es sich, daß dieses Sondergebiet der Darmbakterienforschung vernachlässigt wurde, daß sich bisher nur wenige Untersucher eingehender mit solchen Studien beschäftigt haben und ihre Feststellungen, untereinander verglichen, häufig große Gegensätze aufweisen. Andererseits dürfen uns diese äußeren Hindernisse nicht abschrecken, weiterforschend — wenn auch zunächst nur tastend — neue Tatsachen auf diesem Gebiet festzustellen und den bisher vorliegenden hinzuzufügen. Mit Hilfe solcher Untersuchungsergebnisse könnte es dann gelingen, Beobachtungen am gefärbten Stuhlpräparat auch klinisch-diagnostisch, prognostisch und therapeutisch zu verwerten. Wissen wir doch, daß bei den physiologischen Vorgängen der Verdauung und Ernährung die normale Darmflora vor allem durch ihre biochemischen Leistungen in zwar bisher zum Teil noch ungeklärter, aber sicherlich Vorteil bringender Weise beteiligt ist. Gewisse Veränderungen der Stuhlflora dürften als ein recht feiner Indikator und häufig als erstes Zeichen eines pathologischen Ablaufs des Verdauungsprozesses betrachtet werden. Besonders sei in diesem Zusammenhang auf die Bedeutung solcher Untersuchungen hinsichtlich *der Pathogenese des Milchnährschadens* aufmerksam gemacht. Die klinische Beobachtung beim Milchnährschaden zeigt, daß gerade dieses Krankheitsbild in fast gesetzmäßigem Zusammenhang mit gewissen, noch nicht näher erforschten, von der Art der Ernährung abhängigen bakteriochemischen Vorgängen im Dickdarm steht, für die wir in dem Gallenfarbstoff-Entfärbungsprozeß einen im großen und ganzen brauchbaren klinischen Indikator gefunden haben *(Bessau)*[2]. Die mikrobiellen Prozesse im Darm würden also „als ein Zwischenglied zwischen Nahrung und Ernährungserfolg" direkte oder indirekte ursächliche Beziehungen zum Krankheitsbild des Milchnährschadens haben.

Soweit bisher Untersuchungen über die Beziehungen der Nahrung zur Stuhlflora des Säuglings vorliegen, wobei wir uns auf die vorliegenden Untersuchungen an darmgesunden Kindern mit einem „normalen" (d. h. nicht dyseptischen) Ablauf

des Verdauungsprozesses beschränken wollen, sollen die Ergebnisse hier kurz zusammengefaßt werden.

Schon den ersten Beobachtern fielen die Unterschiede zwischen der bunten gemischten Stuhlflora des künstlich ernährten und der charakteristischen einförmigen konstanten des natürlich ernährten Kindes auf [*Escherich*[3]), *Uffelmann*[4])]. *Moro*[5–8]) prägte den Begriff der „physiologischen Stuhlflora" des Brustkindes im Gegensatz zur „gemischten Kuhmilchflora". Er konnte weiter auf Grund der mikroskopischen Befunde gewisse Gesetzmäßigkeiten feststellen: Die Darmflora ist abhängig von der Art der Ernährung. Bei Frauenmilchernährung kommt es daher sowohl beim Säugling als auch beim Erwachsenen, ja selbst bei Tieren unter physiologischen Verhältnissen stets zum Auftreten der einheitlichen und konstanten „physiologischen Stuhlflora", das heißt einer fast reinen Bifidusflora. Das Auftreten einer veränderten Vegetation im Stuhle unter normalen Verhältnissen ist die Folge eines Wechsels der zugeführten Nahrung, wobei es zur elektiven Vermehrung der einen oder anderen im Darme bereits vorhandenen Bakterienart kommt. Die Zusammensetzung der Darmflora ist in weiten Grenzen unabhängig von den etwa mit der Nahrung verabfolgten Bakterien.

Solche Beobachtungen führten dazu, weitere Untersuchungen zunächst über das Zustandekommen und die Beziehungen der Frauenmilchkomponenten zur Bifidusflora in Angriff zu nehmen; ist doch das bakteriologische Stuhlbild bei Frauenmilchernährung am einfachsten und besten charakterisiert. *Moro*[9]) (zitiert nach *Tobler-Bessau*) konnte durch Verfüttern von gekochter Frauenmilch zeigen, „daß es nicht thermolabile Stoffe der Frauenmilch sind, welche die Bifidusvegetation bedingen; denn diese erscheint in gleicher Weise auch bei der Ernährung von Säuglingen und jungen Hunden mit gekochter Frauenmilch. Auch ein hoher Zuckergehalt der Nahrung hat in dieser Richtung keinen Einfluß. Das gleiche gilt von Fett." Bei Verfütterung von Kuhmagermilch und Frauenmilchfett änderte sich die gemischte Stuhlflora gar nicht. „Hingegen erschien im Darme jener Säuglinge, die mit Frauenmagermilch und Kuhmilchfett oder aber mit zentrifugierter entfetteter Frauenmilch allein ernährt wurden, die typische Vegetation." Zu demselben Resultat kam auch *Bessau*[2]) bei Austauschversuchen, die sich mit der Bedeutung „der Qualität des Kuhmilchfettes gegenüber der Qualität des Frauenmilchfettes" für

die Pathogenese des Milchnährschadens beschäftigen. Ein Vergleich der Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora bei Verfütterung von originärer Frauenmilch einerseits und von zentrifugierter Frauenmagermilch ± 3,5 % (zuvor zwecks feiner Verteilung schaumig geschlagener) Butter andererseits ergab, daß „der Ersatz des Frauenmilchfettes durch Kuhmilchfett im Rahmen der natürlichen Ernährung“ keine Änderung der Stuhlbeschaffenheit im Sinne eines Milchnährschadens bedingt, und daß stets im Stuhl die für natürliche Ernährung charakteristische Bifidusflora gefunden wurde. Wenn nun *Moro* auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis kommt, daß für das Zustandekommen der Bifidusflora nur die Stoffe der Frauenmagermilch in Frage kommen, also „Molkenbestandteile, Eiweiß oder beides zugleich“, so schloß später *Sittler* [10–11]) aus weiteren Untersuchungen, daß das Auftreten der Bifidusflora vor allem durch die Menge und Art des zugeführten Zuckers beeinflußt wird; bestimmte Kohlehydrate (Milchzucker, Maltose, Dextrose, gewisse Mehle) erzeugen selbst bei künstlicher Ernährung die Bifidusflora; es besteht kein strenger Unterschied zwischen Brustmilch- und Kuhmilchflora. Hierbei sei auf die Feststellungen *Gregors* [12]) aufmerksam gemacht, der als Charakteristikum der Malzsuppenstühle „in der Mehrzahl“ eine anscheinende Reinkultur „nach Gram färbbarer Stäbchen“ fand, die etwas kürzer als die des normalen Brustmilchstuhles waren. Weiter glaubt *Sittler* auch dem Fett einen gewissen Einfluß zuschreiben zu müssen. Er beobachtete an Kindern, die bei einer fettreichen Brust ausgesprochene Obstipationen aufwiesen, daß die Stuhlflora der ein wenig fötid riechenden, orangegelb aussehenden, festen, schwach sauer reagierenden Fäzes „außer dem B. bifidus noch andere anaerobe (grampositive) Keime zeigt, die in die Gruppe des B. perfringens gehören“. Daß das Eiweiß „einen bedeutenderen hemmenden Einfluß“ auf das Zustandekommen einer reinen Bifidusflora ausübt, glaubt *Sittler* verneinen zu müssen. Er stützt sich dabei auf eine Arbeit von *Rivet* [13]) (zitiert nach *Sittler*), dem es gelang, mit einer eiweißangereicherten Buttermilch eine reine Bifidusflora zu erzeugen. *Bahrdt* und *Beifeld* [14]) konnten zeigen, daß es sich bei dem gesetzmäßigen Auftreten der Bifidusflora durch Frauenmilchverfütterung weder um eine von den Molkensalzen abhängige Wirkung noch um die Begünstigung durch ein „rein biologisches artspezifisches Moment“ handelt, sondern daß der Zucker für die Entstehung der

grampositiven Flora ausschlaggebend ist; den Bestandteilen des Fettkäses, also Kasein, Fett und Kalk, sollte ein antagonistischer Einfluß zukommen. Sie glaubten weiter, daß der Zucker als Gärungssäure (Begünstigung der säureresistenten Gärungserreger) die Bifidusflora beeinflußt; dagegen spricht jedoch die Beobachtung *Bessaus* (Tobler-Bessau 1914 S. 180), „daß die Bifidusflora nicht durch die saure Reaktion des Nährbodens propagiert wird, sondern auch stark alkalische Brustmilchstühle eine Bifidusflora enthalten können“.

*Hartje* [15]) glaubt in der verschiedenen Resorbierbarkeit der einzelnen Zuckerarten die wachstumfördernde Wirkung für die „acidophilen Bakterien“ gefunden zu haben. Unter „acidophilen Bakterien“ versteht *Hartje* den B. bifidus und B. acidophilus; doch ist aus seinen Ausführungen über die biologischen Eigenschaften der „acidophilen Bakterien“ zu entnehmen, daß seine Untersuchungen sich besonders auf den B. acidophilus beziehen müssen („fakultativ anaerob“). „Die acidophilen Bakterien sind Gärungsbakterien, deren Tätigkeit hauptsächlich auf den Zucker gerichtet ist. Zucker begünstigt das Wachstum der acidophilen Bakterien.“ Je schwerer resorbierbar ein Zucker ist, um so mehr wird von ihm bis zum Orte der Gärung durch acidophile Keime, zum Dickdarm, gelangen. Der Milchzucker und der Malzextrakt konnten von *Hartje* als die schwerstresorbierbaren Zucker festgestellt werden; sie sind es auch, die die Flora der „acidophilen Bakterien“ am stärksten fördern.

Unter den in neuerer Zeit erschienenen Arbeiten sei zunächst auf die Feststellungen *Hellers* [16]) „Über den normalen Frauenmilchstuhl“ aufmerksam gemacht. Er untersuchte die aktuelle Azidität und die Stuhlflora des sogenannten „normalen, idealen, klassischen“ Frauenmilchstuhles und fand, daß diese bei Frauenmilchernährung „äußerst selten“ vorkommenden Stühle in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle „eine durch abnorme Wuchsformen wie durch schlechte Gramfärbbarkeit gekennzeichnete Degeneration der physiologischen Bifidusflora“ zeigen, „gemeinsam mit Aziditätswerten, die für Frauenmilch abnorm sind und dicht um die Neutralitätsgrenze herum liegen,“ woraus er schließt, daß man solche neutralen oder gar alkalischen, salbenartigen, goldgelben Stühle „schwerlich weiterhin als normal bezeichnen darf“.

*Stoye* [17]) stellte Untersuchungen „Über das Gramverhalten der Kotbakterien des Säuglings und seine Abhängigkeit von der Art der Nahrung“ an. Er fand, daß „Fette und gewisse Kohle-

hydrate, wenn in hinreichender Menge in der Nahrung vorhanden, das Wachstum der grampositiven Bakterien im Darm des Säuglings und verschiedener Tiere" begünstigen. „Bei den Kohlehydraten ist besonders deutlich der Einfluß des Milchzuckers." Wenn jedoch *Stoye* im Laufe seiner Ausführungen, ohne die Stuhlflora näher zu differenzieren, der Ansicht ist, daß infolge der Gegenwart von Fettsäuren gewisse, normalerweise gramnegative Bakterienarten grampositiv werden, so können wir dieser Meinung nicht beipflichten. Die eigentlich gramnegativen Bakterien werden selbstverständlich auf keinem Nährboden grampositiv; grampositive Bakterien können unter ungünstigen Verhältnissen gramlabil, eventuell gramnegativ erscheinen. Wenn bei einem Wechsel der Nahrungszusammensetzung und dadurch bedingter Veränderung des Dickdarmchymus ein anderes mikroskopisches Bild der Stuhlflora auftritt, muß zunächst entschieden werden, wie weit eine Mengenverschiebung der einzelnen die Flora zusammensetzenden Bakterienarten stattgefunden hat (jeder Nährboden wirkt erfahrungsgemäß elektiv), und ferner, in welchem Umfange Änderungen in der Färbbarkeit eingetreten sind, ob Bakterien, die zuvor unter ungünstigen Existenzbedingungen nur gramnegativ erschienen waren, nunmehr die ihnen unter günstigen Verhältnissen eigentümliche Grampositivität angenommen bzw. wie weit umgekehrt grampositive Keime ihre Grampositivität eingebüßt haben.

Durch vergleichende Beobachtung an einem Zwillingspaar konnte *Wülfing*[18]) die Feststellungen *Moros* bestätigen, daß bei gekochter Frauenmilch die „physiologische Stuhlflora" in gleicher Weise sich zeigt wie bei ungekochter Frauenmilch; auch im Gedeihen der Zwillinge bestand kein wesentlicher Unterschied. Durch weitere Versuche konnte *Wülfing* feststellen, daß der Umschlag der Bifidusflora in die gramnegative Kuhmilchflora durch Zusatz von Kuhmilch zur Frauenmilch bei gekochter und roher Frauenmilch gleichzeitig erfolgt, und zwar „ergab schon der Ersatz von $^1/_{10}$ der Frauenmilchmenge durch Kuhmilch ein stärkeres Hervortreten der gramnegativen Bakterien in dem noch überwiegend blaugefärbten Bilde, wie es schon *E. Brown* und *Bosworth*[19]) sowie *Sittler*[11]) in einem Teil der Fälle gefunden hatten".

Über die Wirkung von gewissen Medikamenten auf die Stuhlflora findet sich ebenfalls einiges bei *Sittler*[11]). Die auch von *Tissier* beobachtete Propagierung einer überwiegend gram-

negativen Flora durch Kalomel hält er nicht für spezifisch, sondern führt sie auf eine Reizung der Darmschleimhaut, analog den Veränderungen der Flora bei Dyspepsien, zurück. Das gleiche gilt von den übrigen Abführmitteln, ebenso bei rektaler Applikation von Darmreizen (z. B. Einläufe). Den adstringierenden Mitteln (Tannin, Wismut) kommt im Gegensatz dazu nach seinen Feststellungen eine Verminderung der gramnegativen Bakterien (Koli-Gruppe) zu. Während nun die Wirkung dieser Medikamente wohl mit Recht als sekundäre von ihm aufgefaßt wird, glaubt er einen direkten begünstigenden Einfluß auf die Stuhlflora — speziell des Bifiduswachstums im Dickdarm — gewissen von ihm näher untersuchten Agentien (Milchsäure, Milchsäurebazillen = Laktobazillin, Bierhefe) zuschreiben zu müssen.

Neben diesen sich zum Teil recht widersprechenden klinischen Beobachtungen sind in neuerer Zeit von *Adam*[20]) Untersuchungen über die biologischen Eigenschaften des Bac. bifidus *in vitro* vorgenommen worden, deren Ergebnisse hier kurz erwähnt seien, da sie sich mit der Beeinflussung des Bifiduswachstums durch verschiedene Nahrungsstoffe beschäftigen. Eine günstige Einwirkung auf das Bifiduswachstum *in vitro* übten Disacharide (Milchzucker, nächstdem Maltose), Kaseinsäure und Kaseinate, dazu Alkaliseifen aus. Indifferent waren die Salze der Milchsäure sowie Pepton und Tyrosin. Schädigend wirkten verschiedene Polysacharide, gewisse Produkte des Zuckerabbaues, Albumin, aliphatische Aminosäuren und namentlich Kalkseifen.

Wenn nun auch solche Reagenzglasuntersuchungen über die Biochemie gewisser Darmbakterien sehr wertvoll und in mancher Beziehung auch klinisch zu berücksichtigen sind, so muß doch immer wieder darauf hingewiesen werden, daß die Resultate solcher Studien *in vitro* nicht ohne weiteres auf den klinischen Versuch zu übertragen sind. Für das Aufkommen einer bestimmten Bakterienflora ist die Zusammensetzung des als Nährsubstrat dienenden Chymus maßgebend, die zwar von der chemischen Zusammensetzung der verfütterten Nahrung abhängig, aber nicht mit ihr identisch ist, da die Tätigkeit des Magen-Darm-Kanals die Zusammensetzung des Chymus dauernd verändert.

*Zusammenfassend* läßt sich nach diesem Überblick über die bisher vorliegenden Untersuchungen sagen, daß die Stuhlflora von der Nahrung abhängig ist, daß sie bei Frauenmilch-

ernährung sich konstant in einer fast reinen Bifidusflora widerspiegelt, wobei noch nicht sicher feststeht, ob diese Konstanz eventuell auf die Wirkung mehrerer Nahrungskomponenten zu beziehen ist, oder ob nur eine einzige Komponente — und dann welche — sich daran beteiligt. Ein wesentliches Moment für das Auftreten einer Bifidusflora im Stuhl scheint in der Art und Menge des zugeführten Zuckers zu liegen; einzelne Autoren beobachteten das Auftreten einer solchen Bifidusflora auch bei künstlich ernährten Kindern, vor allem bei der Verfütterung von Milchzucker und Malzextrakt.

Die nachfolgenden Versuche wurden auf Anregung von Herrn Professor *Bessau* angestellt; er übernahm dabei die mikroskopische Untersuchung der ersten tausend Präparate selbst und führte mich in die Beurteilung der bakterioskopischen Bilder ein. Der Zweck unserer Untersuchungen war es, zunächst weitere Beobachtungen über die Abhängigkeit der Bifidusflora von einzelnen Nahrungskomponenten der Frauenmilch zu sammeln, sowie die Wirkung gewisser Zusätze zur Frauenmilch in ihrer Auswirkung auf Stuhlbeschaffenheit, Farbe und Flora zu prüfen. Auf solchen Grundlagen weiterbauend, sollte daraufhin versucht werden, auch bei künstlicher Ernährung, die grobchemisch der Frauenmilch möglichst angeglichen war, durch gewisse Zusätze und Änderungen mit ähnlicher Sicherheit die „physiologische Bifidusflora“ sowie die sonstigen Charaktere des Bruststuhles zu erzielen.

Über die Methodik unserer Untersuchungen sei zunächst folgendes bemerkt: Zu den Versuchen wurden Säuglinge mit tunlichst normaler Verdauungsfunktion und gutem Allgemeinbefinden im Alter von 2—7 Monaten gewählt. Allgemein wurde Wert darauf gelegt, daß die Kinder auch unter den verschiedenen Versuchsnahrungen weiterhin ein gutes Gedeihen zeigten in Bezug auf normale Gewichtszunahme und andere klinische Erscheinungen einer physiologischen Entwicklung. Das Wesentlichste im Rahmen dieser Arbeit war die genaue Beobachtung der Stühle. Hier wurde neben der bakteriologischen Untersuchung Gewicht gelegt auf Farbe, Konsistenz, Reaktion, Geruch der Stühle unmittelbar nach der Entleerung und nach 24-stündiger Aufbewahrung. Die Anfertigung der bakteriologischen Präparate geschah tunlichst sofort, und zwar in folgender Weise. Es wurde durch einen am Rande geschliffenen Objektträger eine kleine Menge Material entnommen und vermittels dieses Objektträgers mehrere Ausstrichpräparate nach Art der

Blutausstrichpräparate angefertigt, wodurch stets eine recht gleichmäßige Verteilung der Bakterien in dünnster Schicht gelang. Die Präparate, zuvor in der Flamme fixiert, wurden sodann nach der Grammethode in ihrer Modifikation nach *R. Pfeiffer* gefärbt — das heißt statt Anilinölwassergentianaviolett diente eine konzentrierte (i. e. 1 %) wässerige Kristallviolettlösung, die den Vorzug der Haltbarkeit hat und einwandfreie Ergebnisse liefert. Die zur Färbung von Stuhlausstrichen durch *Weigert-Escherich* angegebene Modifikation brachte, da die obige Methode stets klarste Bilder gab, demgegenüber keinen Vorteil. Für die Beurteilung der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Stuhlflora gaben die direkten mikroskopischen Präparate bei einiger Übung fast stets recht deutliche und einwandfreie Aufschlüsse, wenigstens soweit es die Frage zu beantworten galt, wieweit eine Bifidusflora im Stuhle vorlag; auf die Beantwortung weitergehender Fragen, das heißt auf die genauere Bestimmung gemischter Floren, haben wir uns wegen der außerordentlichen methodischen Schwierigkeiten zunächst nicht eingelassen. Die kulturelle Untersuchung kam für unsere Fragestellung kaum in Betracht; wir haben sie gelegentlich herangezogen, wenn wir glaubten, daß sie uns im speziellen Falle Aufschluß geben konnte. Prinzipiell bestehen gegen die kulturelle Untersuchung schwere Bedenken; jedes Kulturverfahren wirkt unter allen Umständen elektiv und verschiebt deshalb unweigerlich die ursprüngliche Zusammensetzung der Flora, oft so stark, daß Komponenten, die im Originalmaterial völlig dominierten, zugunsten untergeordneter Bakterienarten gänzlich unterdrückt werden.

Die Stuhluntersuchung geschah fortlaufend täglich, und zwar an den morgens zuerst entleerten Fäzes, beginnend mit dem Tage, wo eine Versuchsnahrung gegeben oder eine Nahrungsänderung vorgenommen wurde. Über die Herstellung der einzelnen Versuchsnahrungen soll das Wesentlichste weiter unten angegeben werden.

Die Versuchsperioden waren von verschiedener Dauer, je nachdem es gelang, sich einwandfrei einen Rückschluß über die Wirkung der Versuchsnahrung auf die Stühle zu verschaffen; sie währten meist etwa einen Monat, selten nur zwei Wochen, in einzelnen Fällen über ein Vierteljahr. Da bei den vorliegenden Untersuchungen gewisse individuelle Differenzen, bedingt durch die Konstitution des Kindes, eine große Rolle spielen, wie es vor allem *Bessau* [2]) — auf dessen Ausführungen

über die Rolle der Konstitution beim Milchnährschaden hier besonders hingewiesen sei — betont hat, so wurden tunlichst mehrere Kinder gleichzeitig auf dieselbe Versuchsnahrung gesetzt, um solche durch individuelle Eigentümlichkeiten bedingte Abweichungen beobachten und berücksichtigen zu können.

Die ersten Versuche sollten über den *Einfluß des Fettes auf die Stuhlflora* unterrichten, wobei vor allem die Frage interessierte, ob etwa bei einem Austausch gleicher Mengen von Kuh- oder Frauenmilchfett in derselben Grundnahrung Unterschiede in Bezug auf Stuhlflora und Stuhlbeschaffenheit eintreten. 5 Säuglinge wurden zu diesem Zwecke 7 Tage lang zunächst auf kalorisch ausreichende Mengen Frauenmagermilch gesetzt; dabei konnten wir uns überzeugen, daß sich weder an der Qualität der Stühle noch an der Stuhlflora gegenüber der Ernährung mit fetthaltiger Frauenmilch irgend etwas änderte. Die Entfettung der abgedrückten Frauenmilch geschah durch Zentrifugieren; der Restfettgehalt der Frauenmagermilch betrug nie mehr als 0,1 %, was wir durch tägliche Fettbestimmung kontrollierten. Nach dieser 7tägigen Frauenmagermilchperiode wurde einem Kinde für die Dauer von 12 Tagen eine Nahrung aus Frauenmagermilch mit 6—7 % Kuhbutter gegeben; der Fettgehalt der so hergestellten Nahrung wurde täglich bestimmt und bewegte sich stets zwischen 4,3—4,8 %. Die Emulsion des Fettes wurde dadurch erreicht, daß die Butter, auf 100° im Wasserbade erwärmt, der etwas angewärmten Frauenmagermilch unter ständigem Rühren beigegeben wurde; jedoch war die Verteilung nicht von langer Dauer; nach 2 Stunden war an der Oberfläche eine deutliche Fettschicht sichtbar. Da es bekannt ist, daß man durch Zusatz gewisser Mehle eine Fettemulsion von längerer Haltbarkeit erzielen kann und wir uns in später zu erwähnenden Versuchen überzeugt hatten, daß ein solcher Mehlzusatz völlig indifferent für die Stuhlflora und die Beschaffenheit der Stühle ist, wurde weiteren 4 Kindern eine aus Frauenmagermilch mit 6—7 % Kuhbutter zusammengesetzte Nahrung gegeben, der vor dem Aufkochen 2 % Gustin — ein Maismehlpräparat — unter ständigem Rühren beigegeben wurde. Ließ man eine solche Nahrung noch einige Minuten kochen, so war selbst nach 24 Stunden Aufbewahrung noch keine Fettschicht an der Oberfläche sichtbar. [Daß ein Aufkochen der Frauenmilch auf die Flora ohne Einfluß bleibt, ist ja nach obigem *(Moro, Wülffing)* sicher; wir konnten uns davon bei Versuchen an über 100 Stuhlpräparaten von etwa 8 verschiede-

nen Kindern durchgängig überzeugen.] Die Beobachtungen an diesen 4 Kindern — 3 Kinder waren Frühgeburten in der dritten Lebenswoche — erstrecken sich auf 3 Wochen. Sowohl bei dem oben erwähnten als auch bei den 4 Säuglingen, die die Nahrung mit Gustinzusatz erhielten, war das Resultat völlig einheitlich. Durch die Untersuchung von etwa 60 Stühlen und Stuhlpräparaten konnte festgestellt werden, daß die Fäzes weder in Qualität und Quantität noch in ihrer Flora irgendwie wesentlich von den Stühlen bei reiner Brusternährung abwichen; dagegen fiel auf, daß sämtliche Stühle sich bei Herstellung der bakteriologischen Präparate als recht fetthaltig erwiesen, so daß der Färbung jedesmal eine Entfettung mit Xylol vorausgehen mußte. Ob es sich hier um eine schlechtere Ausnützung des Kuhmilchfettes handelt, die vielleicht auf einer weniger guten Emulgierung der Kuhbutter beruhen könnte, bleibe dahingestellt.

Nachdem die obigen Untersuchungen, die völlig mit den Feststellungen *Moros* übereinstimmen, ergeben hatten, daß ein Ersatz des Frauenmilchfettes durch äquivalente Mengen Kuhmilchfett bei der Frauenmilchernährung keinerlei Änderungen der physiologischen Stuhlflora bedingt, sollten weitere Untersuchungen als Parallelversuche uns darüber unterrichten, *ob die Stuhlflora sich bei künstlicher Ernährung unter dem Einfluß von Frauenmilchfett statt Kuhmilchfett irgendwie verändert.* Deswegen wurde eine der Frauenmilch grobchemisch angenäherte Kuhmilch in Form einer $^2/_5$ Magermilch + $^3/_5$ Wasser + 5 % Milchzucker + 2,5 % Maizena + 4,5 % Kuhmilchfett einem Säugling für die Dauer von 4 Wochen verfüttert und nach mikroskopischer Kontrolle von 23 Stühlen das Kuhmilchfett gegen — durch Zentrifugieren gewonnenes — Frauenmilchfett ausgetauscht. In der Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora traten durch diesen Wechsel während einer weiteren 7tägigen Beobachtung keinerlei Änderungen auf. Die Stühle reagierten nach wie vor schwach sauer bis schwach alkalisch auf Lackmuspapier; die Konsistenz blieb dickbreiig bis geformt; der Geruch war fade stinkend; die Stühle sahen — vor allem äußerlich — hellgelbgrau gefärbt aus und zeigten nach 24 Stunden Aufbewahrung einen deutlich weißgrauen Farbenton. Die mikroskopischen Präparate ergaben die für Kuhmilchverfütterung charakteristische starke Mischflora, bestehend aus vorwiegend grampositiven, verschiedenartigen, kurzen, plumpen Stäbchen, etwas weniger gramnegativen Kurzstäbchen und mäßig viel Kokken. Zur weiteren Untersuchung dieser Frage, wobei

gleichzeitig eine andere Zusammensetzung der Ausgangsnahrung gewählt wurde, erhielt ein 5 Monate alter Säugling eine unverdünnte Kuhmagermilch mit 3 % Maizena und 6 bis $7^1/_2$ % Kuhbutter (= 4,5 % Fett), welch letztere nach 5 Tagen durch Frauenmilchfett ersetzt wurde. Auch bei diesem Kinde, welches der Noxe des Milchnährschadens wesentlich mehr ausgesetzt war und in der Tat in Bezug auf Stuhlbeschaffenheit und Allgemeinzustand deutliche Symptome eines beginnenden Milchnährschadens zeigte, konnten ebenfalls keinerlei Änderungen der Flora und der sonstigen Charakteristika des Stuhles bei Ersatz des Kuhmilchfettes durch gleiche Mengen Frauenmilchfett erreicht werden.

*Wenn wir die Resultate dieser Untersuchungen zusammenfassen*, so konnte — zum Teil unter Bestätigung der Ergebnisse *Moros* und *Bessaus* und in gewissem Gegensatze zu *Sittler* — festgestellt werden, *daß das Milchfett als solches keinerlei Einfluß auf die Stuhlflora und Stuhlbeschaffenheit hat.* Der Austausch des Frauenmilchfettes mit Kuhmilchfett in der Frauenmilch bewirkt keine Änderung der bei Frauenmilch und Frauenmagermilch physiologischen Bifidusflora. In einer Kuhmilchnahrung gelingt es nicht, bei Ersatz des Kuhmilchfettes durch Frauenmilchfett eine Änderung der Stuhlbeschaffenheit herbeizuführen oder die Stuhlflora im Sinne einer Bifidusflora zu beeinflussen.

Wie oben angedeutet, waren wir, um eine gute Verteilung des Fettes bei den verschiedenen Versuchsnahrungen zu erreichen, genötigt, den Nährgemischen gewisse Mengen Mehl zuzusetzen. Außer einem *Gustin- und Maizenazusatz* wurde dabei auch der *Einfluß einer Beigabe von 1—3,4 % Weizenmehl untersucht.* Durch Beobachtung und bakterioskopische Analyse an etwa 100 Stühlen von 13 verschiedenen Kindern kamen wir zu dem Ergebnis, daß ein solcher *Mehlzusatz in Form von Gustin, Maizena oder Weizenmehl ohne Einwirkung auf die Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora bleibt.* Im Verlaufe dieser Untersuchungen konnten wir uns weiterhin an etwa 70 Stühlen von 10 verschiedenen Säuglingen, die als Kontrolle reine Brustnahrung, teilweise in abgekochtem Zustande, erhielten, überzeugen, mit welcher Sicherheit unter physiologischen Verhältnissen oft schon nach 2 Tagen, fast gesetzmäßig aber nach 3 Tagen die „physiologische Bifidusflora“ auftrat. Dieselbe wird auch bei dyspeptischer Reaktion der Kinder in manchen Fällen energisch festgehalten; nur bei länger anhaltenden Dys-

pepsien zeigte sich stets eine Vermehrung der Kokken- und Koliflora. Andererseits konnte bei einigen Kindern das Auftreten einer solchen Dyspepsie bisweilen schon bakterioskopisch durch eine Kokkenvermehrung und das oft strichweise Auftreten einer reinen Koliflora (kleinste Schleimpartikelchen) neben anderen Gesichtsfeldern mit reiner Bifidusflora vorausgesagt werden, noch ehe diese Störung in schlechtem Gedeihen, Gewichtsabnahme oder Stuhlbeschaffenheit deutlich zutage trat.

In weiteren Versuchen wurde *der Einfluß eines Kalkzusatzes zur Frauenmilch* auf die Stuhlbeschaffenheit und Flora untersucht, von dem Gedanken ausgehend, daß die Kuhmilch (CaO = 0,18 % im Mittel) gegenüber der Frauenmilch (CaO = 0,035 % im Mittel) bedeutend mehr Kalk enthält. Kommt dieser über 5fachen CaO-Menge ein Einfluß auf die Stuhlbeschaffenheit und Flora zu? Als erstes Resultat solcher Versuche konnten wir feststellen, daß eine Kalkanreicherung der Frauenmilch auf etwa das 1—1½fache des Kalkgehalts der Kuhmilch durch Beigabe von 0,5 % Calc. lact., resp. 0,5 % Calc. chlor. sicc., resp. 0,5 % Calc. carb. zur Frauenmilch an etwa 60 untersuchten Stühlen von 5 Säuglingen während 14 Tagen keinerlei wesentliche Abweichungen von der Norm erkennen ließ. Um sodann den *Einfluß höherer Kalkdosen* zu beobachten, wurden bei einem Säugling die Calc. carbon.-Zulagen allmählich bis 1,5 % erhöht. Untersucht wurden 40 Stühle dieses Kindes im Laufe von 2 Monaten. Bei der während dieser Zeit bis zu 1,5 % ansteigenden Calc. carbon. - Zulage zur Frauenmilch wurden die Stühle, die bisher bei etwa 3 Wochen lang verfütterter reiner Brustnahrung stets die physiologische Bifidusflora zeigten, in bezug auf ihre Reaktion weniger sauer bis alkalisch, selten stark alkalisch gegen Lakmus; der Geruch war weniger säuerlich, bisweilen etwas stinkend fade. Die Konsistenz wurde mit steigender Calc. carbon.-Darreichung deutlich fester; die zuerst salbigen Stühle wurden dickbreiig bis pastig, schließlich geformt, dabei stark bröckelig, etwa wie Mörtel. Die Stühle sahen heller aus und erhielten einen grauen Farbenton, was sich nach 24stündiger Aufbewahrung noch deutlicher ausprägte, so daß solche Stühle bei 1,5 % Calc. carbon. nach dieser Zeit wie Kalk zerbröckelten und einen graugrünweißen Farbenton angenommen hatten. Was die Stuhlflora anbetrifft, so fiel schon bei Dosen von 0,5 % Kalkzugabe eine fleckige Zeichnung der Bifidusflora auf; mit höheren Dosen (über 0,8 %) fanden sich zwar daneben mehr Koli und auch

etwas mehr Kokken als im normalen Brustmilchstuhl, der Gesamteindruck war aber auch hier das Bild einer ganz vorwiegenden Bifidusflora. Wenn wir bei der häufig alkalischen, bisweilen stark alkalischen Reaktion dieser Fäzes stets eine ganz vorwiegende Bifidusflora fanden, so bedeutet es eine Bestätigung der Feststellung *Bessaus* (*Tobler-Bessau.* 1914, S. 180), „daß die Bifidusflora nicht durch die saure Reaktion des Nährbodens propagiert wird, sondern auch stark alkalische Brustmilchstühle eine Bifidusflora enthalten können“. Trotz dieser Veränderungen in den Fäzes und im mikroskopischen Stuhlbilde war das sonstige Befinden des Kindes bei guter Gewichtszunahme durchaus nicht gestört.

Bei 3 anderen Säuglingen wurde der Frauenmilch 1 % Calc. chlor. sicc. zugesetzt, wobei sich die bei höheren Calc. carbon.-Zulagen beschriebenen Beobachtungen noch ausgeprägter zeigten. Solche Stühle reagierten gegen Lakmus meist stark alkalisch, niemals sauer; der Geruch war fade, selten etwas stinkend, die Farbe hellgelb oder hellgrün und wurde nach 24 Stunden Aufbewahrung auch im Innern graugrünweiß. Hierbei war die Konsistenz hart, geformt, bröckelig wie Mörtel. Die Stühle wurden nur selten, etwa alle 36 Stunden, in normaler Quantität entleert. Die auch hier gegenüber der normalen Frauenmilchstuhlflora mit mehr Kokken und Koli vermischte Bifidusflora war gewöhnlich wieder stark gefleckt, bisweilen sogar völlig entfärbt-gramnegativ, aber doch als solche durch die wohlcharakterisierte Form und Lagerung der Stäbchen deutlich und einwandfrei zu erkennen. Bei sämtlichen 3 Säuglingen waren wir gezwungen, die Kalkzulage entgegen unserer Absicht nach etwa 12 Tagen abzusetzen; denn alle 3 Kinder zeigten in den letzten Versuchstagen einen ständigen Gewichtsabfall; dabei waren sie auch deutlich in ihrem Allgemeinbefinden gestört.

*Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Kalksalzzulagen zur Frauenmilch bis etwa 0,5 % ohne Einfluß auf die normale Bruststuhlbeschaffenheit und -flora bleiben,* daß dagegen *höhere Kalkdosen bei mehr alkalischen, helleren, festeren und selteneren Stühlen auf die Bifidusflora sichtlich hemmend und degenerierend wirken,* wobei eine geringe Koli- und Kokkenvermehrung zutage tritt; diese Wirkung wurde erreicht bei 1,5 % Calc. carbon.- und bei 1 % Calc. chlor. sicc.-Zusatz zur Frauenmilch.

Bei drei anderen Säuglingen *wurden der Frauenmilch an-*

*steigende Dosen bis 0,7 % von sec. Natr. phosph.* zugesetzt; beträgt doch der Anteil an $P_2O_5$ in der Kuhmilch (im Mittel ungefähr 0,22 %) das 7fache des in der Frauenmilch enthaltenen $P_2O_5$ (im Mittel 0,03 %). Während einer Versuchsperiode von 3 Wochen konnten wir uns durchweg davon überzeugen, daß auch eine Zugabe dieses Salzes zur Frauenmilch, was die Stuhlbeschaffenheit und Flora anbetrifft, bis zur Menge von 0,7 % (das heißt Beigaben, die den $P_2O_5$-Gehalt der Kuhmilch um das 1,4fache übersteigen) *gänzlich ohne Einfluß ist.*

Nach diesen Untersuchungen, bei denen es sich um Austauschversuche mit Frauenmilch als Ausgangsnahrung handelte, und die zum größten Teil als Vorversuch der folgenden Studien anzusehen sind, verfolgten die jetzt zu erwähnenden Ernährungsversuche den Zweck, *auch bei Verfütterung von künstlicher Nahrung durch gewisse Änderungen und Zusätze der als Ausgangsnahrung verwendeten Kuhmilch eine möglichste Annäherung an die Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora des Brustmilchstuhles zu erzielen.*

Als Ausgangsnahrung einer ersten Versuchsreihe in diesem Sinne diente eine der Frauenmilch grobchemisch angenäherte Kuhmilch in Form einer $^2/_5$ *Kuhmilchsahne (10 % Fettgehalt) mit* $^3/_5$ *Wasser und 5 % Milchzucker.* Für die weiteren Versuche war es zunächst wesentlich, über die Wirkung dieser Nahrungszusammensetzung auf Stuhlbeschaffenheit und -flora möglichst genaue Aufschlüsse zu erhalten. Es wurden zu diesem Zweck 10 Kinder, größtenteils für die Dauer von 1—2 Monaten, auf eine solche Nahrung gesetzt, die dann die Ausgangsnahrung der weiter folgenden Versuche wurde. Hierbei konnte festgestellt werden, daß ihre Wirkung bei ein und demselben Kinde stets die gleiche war, daß aber bei den 10 Kindern untereinander deutliche, wenn auch nur geringe qualitative und quantitative Abweichungen auftraten, so daß bei längerer Untersuchung und Beobachtung schon aus dem Grampräparat allein gesagt werden konnte, um welches Kind es sich handelte. Allgemein läßt sich über die Stuhlbeschaffenheit folgendes sagen: Die Reaktion gegen Lakmus war während der ganzen Versuchsdauer bei der Mehrzahl der Kinder sauer; einzelne Kinder hatten dagegen ständig neutrale oder schwach alkalische Stühle; dementsprechend war auch der Geruch der Stühle meist säuerlich, wobei jedoch sämtliche Stühle, die zur Beobachtung kamen, einen mehr oder weniger stinkenden Beigeruch hatten. Auch die Konsistenz wechselte je nach dem Kinde; einige hatten stets

breiige, einige mehr dickbreiige, die meisten Säuglinge pastige Stühle, während die Farbe gewöhnlich hellgelb, selten reingelb war und außen stets einen mehr oder weniger grauen Farbenton aufwies, der sich nach 24 Stunden Aufbewahrung fast regelmäßig verstärkte und auch auf das Innere des Stuhles überging. Die bakterioskopische Untersuchung ergab im allgemeinen ein übereinstimmendes Bild, wobei die Flora gewisser Kinder bestimmte Eigentümlichkeiten aufwies. So war der Stuhl eines Säuglings stets an wenigen, großen, plumpen, langen, oft grampositiven, bisweilen auch entfärbten Fäden zu erkennen, während der eines anderen Kindes immer wieder viele, affällig plumpe, große Diplokokken aufwies, usw.; abgesehen von solchen charakteristischen, individuellen Befunden in der Flora bestimmter einzelner Stühle war im großen Ganzen die Stuhlflora sämtlicher Kinder stets dieselbe. Es handelte sich um eine überaus gemischte Bakterienflora, bei welcher gram + und gram — gefärbte Keime meist in etwa gleicher Menge vorhanden waren. Neben mäßig viel Kokken und selteneren Keimen wie Hefe, Klostridienformen, Sporen usw. bestanden die gram + Keime, außer einer mäßigen Menge Kokken, aus mehreren Arten von Stäbchen, die einesteils, und zwar überwiegend, groß und plump oder kurz und plump aussahen, wobei häufiger sporenbildende festgestellt wurden; andererseits sah man wechselnd, und zwar in der Menge stets von dem betreffenden Kinde abhängig, lange, schlankere Stäbchen, die wir nach Aussehen und Art der Lagerung, auch dem Ergebnis der Neißer-Färbung, für Bifidusformen ansprechen möchten.

Im folgenden wurden nun bei 2 Säuglingen, die etwa einen Monat lang obige Nahrung erhalten hatten, Untersuchungen angestellt, *wie eine Erhöhung des Albuminanteils der Nahrung auf ihre Stuhlbeschaffenheit und -flora wirkt;* enthält doch die Frauenmilch fast doppelt so viel von diesem Eiweißkörper wie die Kuhmilch. Um die Wirkung einer Zugabe von Albuminsubstanzen zu beobachten, wurde zunächst der obigen *Ausgangsnahrung 5 % Hühnereiweiß* zugesetzt. Das Eiweiß wurde in rohem Zustande stets der trinkfertigen sterilisierten Ausgangsnahrung unter beständigem Rühren und Schütteln beigegeben. Während einer 14tägigen Versuchsdauer ergaben 10 untersuchte Stühle keine irgendwie auffälligen Abweichungen von den Befunden bei Verfütterung der Ausgangsnahrung. Danach wurde der Nahrung für weitere 14 Tage statt Hühnereiweiß 5 %

*Rinderserum* zugefügt. Diese Änderung bedingte, wie 10 untersuchte Stühle ergaben, gewisse, wenn auch nur geringe Abweichungen der Stuhlbeschaffenheit und -flora gegenüber der Ausgangsnahrung. Die Stühle waren zumeist etwas heller und dabei konsistenter; der Geruch war stets etwas fade stinkend bei selten schwach saurer, zumeist neutraler bis schwach alkalischer Reaktion. Immer waren die Stühle nach 24 Stunden Aufbewahrung außen deutlich grau, so daß man bei der Rinderserumzulage sagen kann, daß *die Stuhlbeschaffenheit,* wenn auch nur in geringem Grade, *im Sinne eines Milchnährschadens verschoben wird; auch die Stuhlflora zeigte Abweichungen in dieser Richtung;* sie setzte sich vorwiegend aus Kolibakterien zusammen; daneben waren wenige grampositive Stäbchen verschiedener Form und Kokken sichtbar.

Nach diesen Versuchen über die Wirkung einer Zulage von gewissen Eiweißarten wurde in gleicher Weise *der Einfluß von Vitaminen* durch eine Beigabe von *5 %o Zitronenpreßsaft* während einer weiteren 14 tägigen Periode geprüft. Die Stuhlbeschaffenheit änderte sich gegenüber derjenigen bei Darreichung der reinen Ausgangsnahrung nicht deutlich, während das Ergebnis von 12 mikroskopischen Stuhluntersuchungen je nach dem Kinde wechselnd ausfiel. War es einmal eine gemischte Flora, bestehend aus Koli, Bifidus und zahlreichen Kokken, so fanden wir andererseits vorwiegend Bifidus, wenige Koli und vereinzelte grampositive Kokken. Auffällig war während dieser Versuchsperiode das gute Allgemeinbefinden und vor allem die gute Gewichtszunahme der Kinder.

Zum Schluß dieser Versuchsreihe setzten wir der Ausgangsnahrung — mit kleinsten Dosen von 1 Tropfen Menthol auf 3000 g Nahrung beginnend — *auf 1000 g Nahrung bis zu 25 Tropfen Menthol zu.* Der Gedanke, welcher uns bei diesen Versuchen leitete, war, durch eine solche Mentholzulage „als spezifisch wirkendes Cholagogum" — vgl. die Beobachtungen und Untersuchungen von *Heinz* [21]) — eine gesteigerte Gallensekretion anzuregen und deren Wirkung auf die Fäzes zu beobachten. Während einer 3 wöchigen Fütterungsperiode wurden 30 Stühle von 2 verschiedenen Säuglingen untersucht; dabei konnte keine wesentliche Änderung in der Stuhlbeschaffenheit und -flora festgestellt werden. Wenn auch zeitweilig auffiel, daß die Farbe der Stühle ausgesprochener gelb war als in der vorangegangenen Kontrollperiode, so war die Flora dieser Stühle doch stets die gleiche. Zu demselben Resultat

kamen wir bei *Zulage von 10 Tropfen Pfefferminzöl* auf 1000 ccm obiger Ausgangsnahrung. Außer einem vielleicht etwas intensiver gelben Farbenton trat auch bei Pfefferminzölzusatz keine Veränderung der Stühle und ihrer Flora auf.

*Zusammenfassend* läßt sich also folgendes sagen: *Eine Zulage von Albuminsubstanzen* in Form von 5 % Hühnereiweiß zu einer Ausgangsnahrung aus Kuhmilch, die der Frauenmilch grobchemisch angenähert ist, *hat keinen deutlichen Einfluß auf die Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora,* während bei einer *Zulage von 5 % Rinderserum* die Farbe der Stühle wie auch ihre sonstige Beschaffenheit sich etwas *im Sinne eines Milchnährschadens verschieben,* wobei in den mikroskopischen Stuhlpräparaten die Koliflora überwiegt. Über die Wirkung einer *Zulage von Zitronenpreßsaft* zu einer der Frauenmilch grobchemisch angenäherten Kuhmilch läßt sich allgemein sagen, daß sie — gegenüber der Ausgangsnahrung allein — bei gutem Gedeihen der Kinder *ohne irgendeinen wesentlichen Einfluß auf die Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora bleibt.* Das gleiche gilt auch vom *Menthol* und *Pfefferminzöl;* doch waren hier die Fäzes bisweilen von ausgesprochen gelber Farbe.

Weitere Ernährungsversuche beschäftigten sich nun mit der Frage, *welchen Einfluß einzelne Eiweißarten der Kuhmilch auf die Stuhlflora und Stuhlbeschaffenheit ausüben.* Zu diesem Zwecke wurden 6 Säuglinge auf eine Nahrung gesetzt, die aus einer $^2/_5$ *Kuhmagermilch* + $^3/_5$ *Wasser* + *6 % Butter (= 4,5 % Fett) mit 5 % Milchzucker und 2,5 % Maizena* bestand. Diese Ausgangsnahrung entspricht der in den vorhergehenden Versuchen gegebenen Grundnahrung, nur mit dem Unterschiede, daß das Fett mit Hilfe des Maizenazusatzes erst nachträglich einer Kuhmagermilch beigegeben wurde. Während einer 14-tätigen Ernährungsperiode konnten wir durch Beobachtung von etwa 60 Stühlen an 6 Säuglingen wiederum das Resultat der obigen Untersuchungen in jeder Beziehung bestätigt finden.

Nach diesen Feststellungen, die zugleich als Kontrolle der nun folgenden Versuche dienten, wurde die Kuhmagermilch der Ausgangsnahrung für 14 Tage durch die *gleiche Menge Kuhmilchmolke* ersetzt. Die an etwa 60 verschiedenen Stühlen von 6 Säuglingen angestellten Beobachtungen ergaben folgendes: Durch die Entfernung des Kuhmilchkaseins trat keine wesentliche Änderung der Stühle in Bezug auf Reaktion, Geruch und Konsistenz auf. Die Farbe war meist hellgelb, selten ausgesprochen gelb und wurde nach 24 Stunden Aufbewahrung

stets graugrün. Die bakteriologische Untersuchung ergab regelmäßig eine gemischte Flora, wobei wechselnd einmal gram —, einmal gram + Keime überwiegend vorkamen. Unter den gram + befanden sich zahlreiche Buttersäurebazillenformen, aber auch viele bifidusähnliche Stäbchen; unter den gram — traten neben Koli auch häufig entfärbte (degenerierte) gram +-Stäbchen verschiedener Form auf, daneben ziemlich viel Kokken von wechselnder Größe und seltenere Zufallsbefunde wie Hefe usw.

Als Fortsetzung dieser Untersuchungen wurde 3 weiteren Säuglingen eine Nahrung gleicher Zusammensetzung verabfolgt, jedoch zuvor *das Molkeneiweiß durch kolloidales Eisenhydroxyd ausgefällt,* so daß diese Nahrung keinerlei Eiweiß mehr enthielt (Kontrolle mittels Sulfosalizylsäureprobe). Während der etwa 14tägigen Verfütterung dieser Nahrung wurden etwa 30 verschiedene Stühle dieser Kinder untersucht. Die Reaktion war stets stark sauer bei einem scharf säuerlichen Geruch. Die Konsistenz war breiig locker, bisweilen etwas fadenziehend schleimig. Die Farbe dieser Stühle war immer gleichmäßig, etwa zitronengelb, und wurde nach 24 Stunden Aufbewahrung grüngelb, *ohne Zeichen der Entfärbung.* Die Flora der Stühle war bei 2 Säuglingen stets eine ausgesprochene Mischflora mit recht zahlreichen Kokken verschiedenster Größe, daneben plumpen gram +-Stäbchen von ungleicher Länge, oft sporenhaltig, massenhaft Koli und recht seltenen Bifidus-Formen. Die Fäzes des dritten Säuglings wichen jedoch hiervon insofern ab, als die Flora sich bisweilen vorwiegend aus zum Teil fleckigen und entfärbten Bifiduskeimen mit vielen Kokken und ziemlich zahlreichen Kolibakterien zusammensetzte, während andere Stuhlpräparate mehr dem mikroskopischen Stuhlbilde der beiden ersten Säuglinge ähnelten.

*Fassen wir die Ergebnisse dieser Versuchsgruppe zusammen, so konnten wir durch Entfernung des Kuhmilchkaseins irgendwelche wesentlichen Änderungen in Richtung einer Bifidusflora nicht erreichen;* andererseits darf es jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß schon *bei Kuhmilchmolke* die Stühle *deutlicher gelb* wurden. *Bei eiweißfreier Nahrung* ergab sich *stets ein rein gelber Farbton,* der auch nach längerer Aufbewahrung unverändert bestehen blieb; die Stühle reagierten stark sauer, wobei die Flora im allgemeinen derjenigen bei Anwesenheit des Molkeneiweiß entsprach. Wir möchten aus diesem Versuche schließen, *daß für den Gallenfarbstoffentfärbungs-*

*prozeß die Zufuhr von Eiweiß in der Nahrung Voraussetzung ist,* daß aber auch *für das Zustandekommen der Bifidusflora die Anwesenheit von Nahrungseiweiß* — vielleicht in ganz bestimmter Form — *notwendig ist.*

Im Verlaufe der weiteren Untersuchungen sollte sodann der Einfluß eines fermentativen Abbaues des Kuhmilcheiweißes durch peptische Vorverdauung in einer der Frauenmilch — entsprechend den früheren Versuchen — grobchemisch angenäherten Kuhmilch beobachtet werden. Nachdem die Kuhmilch nach der von *Bessau, Rosenbaum* und *Leichtentritt*[16]) angegebenen Methode einer peptischen Vorverdauung unterzogen war, wurden 3 Säuglinge auf eine Nahrung gesetzt, die aus einer $^2/_5$ *peptisch-vorverdauten Kuhmilchsahne* (Fettgehalt 10 %) *mit* $^3/_5$ *Wasser und 5 % Milchzucker* bestand. Nach einer 14 tägigen Vorperiode wurden im Laufe der nächsten 2 Wochen 12 Stühle dieser 3 Säuglinge untersucht. Auch hierbei änderte sich die Stuhlbeschaffenheit gegenüber derjenigen bei nicht peptisch-vorverdauter Nahrung nicht wesentlich; die Reaktion war zumeist sauer, selten schwach alkalisch, der Geruch vorwiegend säuerlich, stets dabei etwas stinkend, die Farbe gewöhnlich hellgelb und nach 24 Stunden Aufbewahrung graugrüngelb, die Konsistenz dickbreiig bis pastig. Dagegen war in der Stuhlflora eine deutliche Veränderung festzustellen. Bei sämtlichen 3 Säuglingen setzte sich die Bakterienflora aus überwiegend grampositiven Keimen zusammen, und zwar fanden wir bei 2 Kindern eine fast reine Bifidusflora, die allerdings etwas mehr Koli enthielt, als dem physiologischen Bilde entspricht; dagegen bestand die Stuhlflora des dritten Säuglings neben überwiegend grampositiven, oft fleckigen Bifiduskeimen aus zahlreichen Kolibakterien und Kokken.

Nachdem diese Versuche uns gezeigt hatten, *daß eine peptische Vorverdauung des Kuhmilcheiweißes die Stuhlflora in einem der Bruststuhlflora günstigen Sinne zu beeinflussen vermag,* wurde weiter die Wirkung folgender Änderungen obiger Nahrungszusammensetzung untersucht. Um aus der Ausgangsnahrung die noch vorhandenen nicht peptisch-vorverdauten Eiweißteilchen möglichst zu entfernen, wurde aus solcher vorverdauten Kuhmagermilch mittels Papierfilter (*Schleicher* und *Schüll* Nr. 572½) der ungelöste Eiweißanteil entfernt, so daß ein völlig klares gelbliches Filtrat resultierte. Weiteren 5 Säuglingen wurde sodann folgende Nahrungszusammensetzung verfüttert: Wir setzen dem kurz aufgekochten *unver-*

*dünnten Filtrat*) von peptisch-vorverdauter Kuhmagermilch 6 % zuvor völlig schaumig geschlagene Butter (= 4,5 % Fett) und während der ersten zwei Wochen 3 %, später 7 % Milchzucker zu,* worauf die Nahrung trinkfertig in Flaschen gefüllt wurde. Im Verlaufe einer Ernährungsperiode von etwa 1 Monat bei dieser Nahrungszusammensetzung wurden 120 Stühle der Kinder untersucht mit folgendem Ergebnis: Die Reaktion gegen Lakmus war gewöhnlich stark sauer, selten schwach sauer oder neutral; der Geruch war kräftig säuerlich, hatte jedoch meist einen etwas stinkend-übelriechenden Beigeruch. Die Konsistenz wurde anfangs zumeist als pastig und später in der zweiten Hälfte der Versuchsperiode, wo die Milchzuckerzulage von 3 % auf 7 % erhöht wurde, als salbig-breiig registriert. Die Farbe war unmittelbar nach der Entleerung stets hellgelb und wurde im Verlaufe der nächsten 24 Stunden außen und am Rande graugrün und stets im ganzen etwas heller. Was die Stuhlflora anbetrifft, so fand sich *in sämtlichen untersuchten Stühlen eine ganz vorherrschende Bifidusflora.* Auch hier hatte jedes Kind sein ziemlich konstantes und durch gewisse Abweichungen charakteristisches Stuhlbild. Nur selten wurden Stühle registriert, die eine für die Frauenmilch typische reine Bifidusflora enthielten, gewöhnlich fanden sich neben den überwiegenden Bifiduskeimen sehr zahlreiche Kokken verschiedener Größe; auf die Stuhlflora konnte ein Einfluß der Milchzuckervermehrung von 3 % auf 7 % nicht festgestellt werden. Für weitere 3 Monate wurde sodann 12 Säuglingen folgende Nahrungszusammensetzung und -zubereitung verfüttert: *Zu 6 Liter Gesamtnahrung nahmen wir das Filtrat von 3 Liter peptisch-vorverdauter Kuhmagermilch und vermischten dieses kochend mit 3 Litern einer 6 %igen Mehlsuppe; diesem Gemisch wurden 6 % Butter (=4,3 % Fett) und 5 % Milchzucker zugesetzt.* Die Mehlsuppe wurde aus Weizenmehl durch halbstündiges Kochen hergestellt und darauf für 24 Stunden in einer Kochkiste zwecks völliger Verkleisterung aufbewahrt; die zugesetzte Butter wurde zuvor etwas angewärmt und schaumig geschlagen. Die Beobachtung von über 400 Stühlen dieser Säuglinge ergab, daß bei fast stets saurer Reaktion und säuerlichem, bisweilen etwas stinkendem Geruch die Farbe im allgemeinen gegenüber derjenigen bei

*) Kuhmagermilch peptisch 48 Stunden verdaut, sauer filtriert (Filtrat-N = 0,38 %—0,39 %), neutralisiert mit Soda bis zu stark saurer Reaktion.
drawa. Orel 1921. Nr. 1. — *Buttomo,* Gynäk. i. Akusch. Nr. 6. 1923. — *Kustow,*

Verfütterung der vorhergehenden Nahrungszusammensetzung intensiver gelb, ja, bisweilen braungelb war; trotzdem zeigten die meisten Stühle nach 24 Stunden Aufbewahrung außen einen helleren und etwas grauen Farbton. Die Flora wurde bei 9 Säuglingen *als typische Bifidusflora*, öfters mit wenig Kokken untermischt, registriert, *die Mehrzahl der Präparate zeigte jedoch völlig das Bild der „physiologischen Brustsstuhlflora"*. Bei 3 anderen Säuglingen setzte sich die Stuhlflora vorwiegend aus Bifiduskeimen zusammen, daneben fanden sich konstant vereinzelne Buttersäurebazillen, wenige Kolibakterien und sehr zahlreiche Kokken.

*Fassen wir die Ergebnisse dieser Versuchsgruppe zusammen*, so gelang es bei der Mehrzahl der Säuglinge, *durch Darreichung einer der Frauenmilch grobchemisch angenäherten peptisch-vorverdauten Kuhmilch die Flora im Sinne der Bruststuhlflora mehr oder weniger zu beeinflussen*, während die Beschaffenheit und vor allem die Farbe der Stühle keine so deutliche Veränderung aufwies. *Die günstigsten Resultate* wurden mit einer Nahrung erzielt, die sich aus Filtrat von peptisch-vorverdauter Kuhmagermilch und Wasser zu gleichen Teilen unter Zusatz von 5 % Milchzucker, 6 % Butter (= 4,5 % Fett) und 3 % Weizenmehl zusammensetzte. Allerdings gelang es nicht bei allen Kindern, eine einheitliche, fast reine Bifidusflora — entsprechend der physiologischen Bruststuhlflora — zu erreichen; denn einzelne Präparate von bestimmten Kindern wichen hiervon stets bis zu einem gewissen Grade ab. Nicht so deutlich änderte sich bei solcher Nahrung die Stuhlbeschaffenheit; *die goldgelbe Farbe des Frauenmilchstuhles sahen wir niemals auftreten*, obschon die Stühle oft intensiv gelb waren.

*Als bedeutsamstes Ergebnis unserer Ernährungsversuche mit künstlicher Nahrung ließ sich feststellen, daß es auch bei künstlicher Ernährung gelingt, wenn auch noch nicht mit der Sicherheit und Konstanz wie bei der reinen Frauenmilchernährung, eine Umstellung der Flora im Sinne einer physiologischen Bruststuhlflora zu erreichen. Die besten Ergebnisse wurden bei einer der Frauenmilch grobchemisch angenäherten Kuhmilch erzielt, wenn dieselbe einer peptischen Vorverdauung unterzogen war und davon nur der Filtratstickstoff verfüttert wurde.*

Die bakterioskopischen Stuhlbilder bei Verfütterung dieser Nahrung waren — bei täglicher Untersuchung — in der Mehrzahl der Fälle von den mikroskopischen Befunden, *wie sie die*

*Brustmilchstühle zeigen,* nicht zu unterscheiden, *was bisher bei keiner künstlichen Ernährungsform gelungen ist.*

Zwar weisen die Stühle bei gewissen künstlichen Ernährungsformen (Malzsuppe — Gregor —, bei Zufuhr bestimmter Kohlehydrate — Sittler —) manchmal eine vorwiegend „grampositive" Flora auf, von dem charakteristischen Bilde der Bifidusflora aber ist hierbei — wie wir uns oft genug überzeugten — keine Rede. Für das Zustandekommen dieses eigenartigen Phänomens ist demnach neben Quantität und Qualität des verfütterten Kohlehydrates die Art des zugeführten Eiweißes von ausschlaggebender Bedeutung.

*Wir erblicken bekanntlich in der durch die Bifidusflora erzeugten Gärung den stärksten Antagonisten gegenüber jenen Prozessen, die die Noxe des Milchnährschadens bedingen. Hierin liegt unseres Erachtens die praktische Bedeutung der vorliegenden Untersuchungen, mit deren weiterer Ausarbeitung wir beschäftigt sind.*

### *Zusammenfassung.*

Durch tägliche Beobachtung und Registrierung der Stuhlbeschaffenheit und tägliche fortlaufende mikroskopische Untersuchung der Stuhlflora im nach Gram gefärbten Ausstrichpräparat von etwa 3000 Stühlen wurde einmal *die Wirkung einzelner Nahrungskomponenten der Frauenmilch,* resp. die Wirkung gewisser *Zusätze zur Frauenmilch auf die Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora untersucht* und weiter erstrebt, *auch bei der künstlichen Ernährung von Säuglingen durch gewisse Zusätze und Änderungen in der Nahrungszusammensetzung mit ähnlicher Sicherheit die „physiologische Bifidusflora" zu erzielen wie bei Brustnahrung.* Unsere Untersuchungen führten zu folgenden Feststellungen:

I. Unter Bestätigung der Ergebnisse von *Moro* und *Bessau* und in gewissem Gegensatze zu *Sittler* konnte festgestellt werden, daß *das Kuhmilchfett im Austausch gegen Frauenmilchfett und umgekehrt keinerlei Änderung der Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora bedingt.* Der Austausch des Frauenmilchfettes gegen Kuhmilchfett in der Frauenmilch bewirkt keine Änderung der bei Frauenmilch und Frauenmagermilch physiologischen Bifidusflora. In einer Kuhmilchnahrung gelingt es nicht, bei Ersatz des Kuhmilchfettes durch Frauenmilchfett eine Änderung der Stuhlbeschaffenheit herbeizuführen oder die Stuhlflora im Sinne einer Bifidusflora zu beeinflussen.

II. Sowohl ein *Abkochen der Frauenmilch* als ein *Mehlzusatz* (Gustin, Maizena, Weizenmehl) bis 3,4 % *zur Frauenmilch bleibt auf die Brustsstuhlbeschaffenheit und Bruststuhlflora ohne Einfluß.*

III. *Kalksalzzulagen* resp. *Zulagen von sec. Natrium-Phosphat zur Frauenmilch bis etwa 0,5* % bleiben *ohne Einfluß* auf die normale Bruststuhlbeschaffenheit und -flora; dagegen wirken *höhere Kalkdosen* bei mehr alkalischen, helleren und festeren, selteneren Stühlen auf *die Bifidusflora deutlich hemmend und degenerierend,* wobei eine Koli- und Kokkenvermehrung sichtlich zutage tritt; diese Wirkung wurde erreicht bei 1,5 % Calc. carbon.- und bei 1 % Calc. chlorat. sicc.-Zulage zur Frauenmilch, wodurch der CaO-Gehalt auf das ungefähr 4,5 fache resp. 3 fache der CaO-Menge der Kuhmilch gesteigert ist.

IV. Bei einer *Ausgangsnahrung aus Kuhmilch, die der Frauenmilch grobchemisch angenähert ist* (²/₅ 10 %ige Kuhmilchsahne mit ³/₅ Wasser und 5 % Milchzucker) zeigt sich im allgemeinen die *für Kuhmilchernährung typische Mischflora* und *Stuhlbeschaffenheit.* Eine *Zulage von Albuminsubstanzen* in Form von 5 % Hühnereiweiß zur Ausgangsnahrung hat *keinen verändernden Einfluß* auf die Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora, während bei einer *Zulage von 5 % Rinderserum* die Farbe der Stühle wie auch ihre sonstige Beschaffenheit sich merklich *im Sinne eines Milchnährschadens verschieben,* wobei in den mikroskopischen Stuhlpräparaten die Koliflora überwiegt. Über die Wirkung einer *Zulage von Zitronenpreßsaft* zu einer der Frauenmilch grobchemisch angenäherten Kuhmilch läßt sich allgemein sagen, daß sie — gegenüber der Ausgangsnahrung allein — bei gutem Gedeihen der Kinder *ohne irgendeinen wesentlichen Einfluß auf die Stuhlbeschaffenheit und Stuhlflora bleibt. Das gleiche gilt auch vom Menthol und Pfefferminzöl,* doch waren hier die Fäzes bisweilen von ausgesprochen gelber Farbe.

V. Ausgehend von einer *Nahrung, die sich aus ²/₅ Kuhmagermilch + ³/₅ Wasser + 6 % Butter* (= 4,5 % Fett) *mit 5 % Milchzucker und ²/₅ % Maizena zusammensetzte,* konnten wir zunächst durch *Entfernung des Kuhmilchkaseins* irgendwelche wesentlichen Änderungen in *Richtung einer Bifidusflora nicht erreichen;* andererseits darf es jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß bei *Kuhmilchmolke* die Stühle *deutlicher gelb* wurden. Bei *völlig enteiweißter Nahrung* ergab sich *stets ein*

*rein gelber Farbton*, der auch nach längerer Aufbewahrung unverändert bestehen blieb, wobei die Flora im allgemeinen derjenigen bei Anwesenheit des Molkeneiweißes entsprach. Wir schließen daraus, daß *für den Gallenfarbstoffentfärbungsprozeß die Zufuhr von Eiweiß zur Nahrung nötig ist, daß aber auch für das Zustandekommen der Bifidusflora die Anwesenheit von Nahrungseiweiß* — vielleicht in ganz bestimmter Form — *notwendig ist.*

VI. Bei der Mehrzahl der Säuglinge gelingt es, durch Darreichung einer der *Frauenmilch grobchemisch angenäherten und peptisch-vorverdauten Kuhmilch* die *Flora im Sinne der Bifidusflora mehr oder weniger zu beeinflussen*, während die Beschaffenheit und vor allem die Farbe der Stühle keine so deutliche Veränderung aufwies. Die günstigsten Resultate wurden mit einer Nahrung erzielt, die sich aus gleichen Teilen Filtrat von peptisch-vorverdauter Kuhmagermilch und Wasser unter Zusatz von 5 % Milchzucker, 6 % Butter (= 4,5 % Fett) und 3 % Weizenmehl zusammensetzte. Allerdings gelang es *nicht bei allen Kindern*, eine einheitliche, fast reine Bifidusflora — entsprechend der physiologischen Brustsstuhlflora — zu erreichen; denn einzelne Präparate von bestimmten Kindern wichen hiervon stets bis zu einem gewissen Grade ab. Nicht so deutlich änderte sich bei solcher Nahrung die Stuhlbeschaffenheit; die goldgelbe Farbe des Frauenmilchstuhles sahen wir niemals auftreten, obschon die Stühle oft intensiv gelb waren.

*Wir konnten also zeigen, daß es auch bei künstlicher Ernährung gelingt, wenn auch noch nicht mit der Sicherheit und Konstanz wie bei der reinen Frauenmilchernährung, eine Umstellung der Stuhlflora im Sinne einer physiologischen Bruststuhlflora zu erreichen. Ein in dieser Hinsicht dem unsrigen vergleichbares Ergebnis hat keine der bekannten künstlichen Ernährungsformen aufzuweisen.*

## *Literaturverzeichnis.*

[1]) *Moro*, Über Darmbakterienforschung. Ztschr. f. Kinderh. 29. 56. 1921. — [2]) *Bessau*, Zur Pathologie des Milchnährschadens. I. Klinische Beobachtungen. Jahrb. f. Kinderh. 92. 14. 1920. — [3]) *Escherich*, Darmbakterien des Säuglings. 1886. — [4]) *Uffelmann*, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 28. 1881. — [5]) *Moro*, Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbakterien des Säuglings. I. Die Bakterienflora des normalen Frauenmilchstuhles. Jahrb. f. Kinderh. 61. 687. 1905. — [6]) *Derselbe*, Die erste Infektion des Säuglingsdarmes mit Mikroorganismen und deren Beziehungen zur bleibenden Darmflora. Jahrb. f. Kinderh. 61. 885. 1905. — [7]) *Schloßmann* und

*Moro*, Die Ernährung des Erwachsenen mit Kuh- und Frauenmilch. Jahrb. f. Kinderh. 47. 116. 1898. — [8]) *Moro*, Darmflora. Handb. d. Kinderh. von *Pfaundler-Schloßmann*. 2. A. Leipzig, F. C. W. Vogel. 2. 269. 1906. — [9]) *Derselbe*, Weitere Untersuchungen betreffend die endogene Infektion des Säuglingsdarmes. M. G. f. Kinderh. 15. XI. 07. Ref. Mtsschr. f. Kinderh. 6. 550. 1907/08. — [10]) *Sittler*, Die Abhängigkeit der Darmflora des Säuglings von diätetischen Einflüssen. 11. Vers. d. Ver. südwestd. Kinderärzte. Frankfurt a. M. Dez. 1908. Ref. Mtsschr. f. Kinderh. 7. 763. 1908/09. — [11]) *Sittler*, Die wichtigsten Bakterientypen der Darmflora beim Säugling, ihre gegenseitigen Beziehungen und ihre Abhängigkeit von äußeren Einflüssen. Habilitationsschr. Würzburg 1909. — [12]) *Gregor*, Über die Verwendung des Mehles in der Säuglingsernährung. Arch. f. Kinderh. 29. 95. 1900. — [13]) *Rivet* (zit. nach *Sittler*), Gastro-Entérites infantiles. Paris, *G. Steinheil*. 1907. — [14]) *Bahrdt* und *Beifeld*, Über die Wirkung der Nahrungskomponenten der Frauenmilch auf die Darmflora des Säuglings. Jahrb. f. Kinderh. 73. Erg.-H. 71. 1910. — [15]) *Hartje*, Über den Einfluß des Zuckers auf die Darmflora der Kinder. Jahrb. f. Kinderh. 73. 557. 1911. — [16]) *Heller*, Über den normalen Frauenmilchstuhl. M. M. Wschr. Jahrg. 68. 1118. 1921. — [17]) *Stoye*, Über das Gramverhalten der Kotbakterien des Säuglings und seine Abhängigkeit von der Art der Nahrung. Ztschr. f. Kinderh. 33. 313. 1922. — [18]) *Wülfing*, Ein Beitrag zur Ernährung mit gekochter Frauenmilch. Ztschr. f. Kinderh. 35. 56. 1923. — [19]) *E. Brown* and *A. W. Bosworth*, Studies of infant feeding. XVI. A bacteriologic study of the feces and the food of normal babies receiving breast milk. Amer. journ. of dis. of childr. Bd. 23. Nr. 3. S. 243 bis 258. 1922. — [20]) *Adam*, Über Darmbakterien. V. Grundlagen der Ernährungsphysiologie des B. bif. Ztschr. f. Kinderh. 31. 331. 1922. — [21]) *Heinz*, Die galletreibende Wirkung des Pfefferminzöls. Ther. Halbmtsh. 13. 356. 1920. — [22]) *G. Bessau, S. Rosenbaum* und *B. Leichtentritt*, Zur Pathogenese der akuten alimentären Ernährungsstörungen. 2. Mitt.: Nahrung und Magenverweildauer. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 95. H. 3/4. 312. 1921.

IV.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M.
[Direktor: Prof. *v. Mettenheim*].)

# Zur Pathogenese und Therapie der Tetanie.

Zweite Mitteilung.

## Die Beziehungen zwischen Kalzium-, Phosphat- und Chlorgehalt des Blutserums bei Tetanie und ihre Veränderung durch Salzsäuremilch.

Von

Dr. KURT SCHEER und Dr. ADOLF SALOMON.

Die systematische Untersuchung des intermediären Mineralstoffwechsels bei der Tetanie ist schon recht alt und setzte ein, nachdem in der pathogenetischen Auffassung der primären Auslösung der Tetanie durch die Epithelkörperchen keine neuen Momente mehr hinzukamen; sie befaßte sich, durch *Czerny* veranlaßt, ursprünglich mit dem Kalzium.

Das Interesse für diese Untersuchungen wurde gerade in letzter Zeit um so stärker, als es gelang, mehrere Arten von Tetanie auf verschiedener Grundlage zu erkennen. Zu der idiopathischen Kindertetanie und der seit langem experimentell erzeugbaren parathyreopriven kam die ebenfalls künstlich hervorrufbare Guanidintetanie und vor allem die therapeutisch und heuristisch sehr fruchtbare Überventilationstetanie von *Grant* und *Goldmann*[1]); diese letztere wurde von den Autoren auf eine Alkalosis des Körpers zurückgeführt. Auch *Freudenberg* und *György*[2]), die in bestätigenden Nachuntersuchungen dieses Gebiet erweiterten und den Begriff der Dekarbonisationstetanie aufstellten, legen auch der idiopathischen Kindertetanie eine Alkalose zugrunde. Diese Annahme fand vor allem eine starke Stütze in den therapeutischen Erfolgen der Säurebehandlung. Sie wurde von *Scheer*[3]) in Form der Salzsäuremilch in die Spasmophiliebehandlung erfolgreich eingeführt. *Freudenberg* und *György*[4]) verwendeten dann den Salmiak, während *Porges*[5]) schon früher Ammoniumphosphat zur Ansäuerung des Körpers angewandt hatte.

So bestechend die Theorie des alkalotischen Zustandes als Ursache auch der idiopathischen Tetanie, auf die wir uns hier beschränken wollen, sein mag, so wurde sie doch von namhaften Autoren ganz abgelehnt, hauptsächlich von *Greenwald*[6]), dann auch von *Elias* und *Kornfeld*[7]) u. a. Sie kann demnach vorläufig nicht als feststehende ätiologische Grundlage angesehen werden.

Dagegen hat die Auffassung von *Grant*[8]) über die Ätiologie und seine darauf gegründete Einteilung der Tetanien viel für sich. *Grant* unterscheidet:

Überventilationstetanie<br>Magentetanie } auf Alkalosis beruhend,

idiopathische Kindertetanie<br>parathyreoprive Tetanie<br>Guanidintetanie } auf Kalziumdefizit beruhend.

Unsere Untersuchungen sind die Fortsetzung früher angestellter Versuche mit HCl-Milch. *Scheer* (l. c.) hatte damals gefunden, daß die mechanischen und elektrischen Übererregbarkeitssymptome der Spasmophilie prompt unter HCl-Milch, auch in großen Mengen verabfolgt, beseitigt würden, bei Aussetzen derselben allerdings, wenn auch abgeschwächt, wieder erschienen. Gleichzeitig war im Stoffwechselversuch festgestellt, daß eine starke Phosphatausschwemmung im Urin stattfindet.

Es sollte nun weiterhin gezeigt werden, welche Vorgänge sich während der Behandlung im intermediären Mineralstoffwechsel abspielten, und ferner, ob sich hieraus irgendwelche Schlüsse für die Pathologie der Spasmophilie selbst ergeben würden.

Wir untersuchten daher eine größere Anzahl von ausgesprochen manifesten Tetanien während der Behandlung, die sich hauptsächlich auf Salzsäuremilch, teilweise auf $CaCl_2$ erstreckte.

Der jeweilige klinische Zustand wurde durch Prüfung der mechanischen und elektrischen Phänomene festgestellt. Das Blutserum wurde untersucht auf Kalzium und Phosphat. Anfänglich wurde auch versucht, in mehreren Fällen die Säurebasenverschiebung im Blut nach der *Rohony*schen Methode festzustellen. Es ergab sich jedoch keinerlei Gesetzmäßigkeit, wie dies *Scheer* (l. c.) schon in seiner ersten Arbeit feststellen konnte. Übrigens wies auch *Freudenberg*[9]) neuerdings darauf hin, daß mit Methoden der Aziditätsbestimmung eine Alkalosis im Blut bei der Tetanie nicht nachgewiesen werden könne. Wir

verzichteten deshalb weiterhin auf diese Feststellung und beschränkten uns auf den Kalzium- und Phosphatnachweis.

Das dazu notwendige Blut (zirka 4 ccm Serum) wurde dem Kinde in nüchternem Zustande, wenn nicht auf andere Weise möglich, durch Sinuspunktion entnommen, über deren gefahrlose Anwendung und verbesserte Technik *Salomon*[10]) in Mannheim berichten konnte.

*Kalzium.*

Bezüglich der Kalziumbestimmung liegt eine außerordentlich reiche Literatur vor. Die ältere, die sich auf unsichere Methoden stützt, kann hier unberücksichtigt bleiben. Als besonders einfach und zuverlässig hat sich neben der *Lyman*schen die *de Waard*sche Methode erwiesen. Es liegen verschiedene ausgedehnte Referate über diese Methode vor, besonders von *Mayer*[11]), die hier eine vollständige Aufzählung überflüssig machen. *De Waard* bestimmt den Gesamtkalk im Serum. Es besteht eine große Konstanz des Kalziumwertes beim gesunden Erwachsenen und Kinde [*Stheeman*[12]), *Denis* und *Talbot*[13]), *Mayer* (l. c.), *Leicher*[14]), *Tisdall*[15]), *Howland* und *Kramer*[16]), *György*[17])].

Der Kalziumgehalt beträgt normalerweise 10—11 mg %, ist bei Rachitis schwach erniedrigt oder normal (*Mayer*, *György*, *Howland* und *Kramer*), bei Tetanie hingegen stark herabgesetzt:

| | | |
|---|---|---|
| *Brown, Alan*[18]) . . . . . . | 5,7—7,5 mg % | Methode *Lyman* |
| *Denis* und *Talbot* . . . . . | 1,0—2,9 mg % | „ „ |
| *Tisdall, Kramer* u. *Howland*[19]) . | 5,8 mg % | |
| *Mayer* . . . . . . . . . . | — | |
| *György* . . . . . . . . . . | 6,5 mg %. | |

Die Beeinflußbarkeit des Kalziumspiegels bei der Spasmophilie durch verschiedene Mittel ist ebenfalls ziemlich ausgedehnt untersucht.

So ist von verschiedener Seite der Nachweis erbracht, daß auf orale oder intravenöse Zufuhr von Kalksalzen die Kalziumkonzentration in die Höhe geht. Dies wurde am Kaninchen von *Clark* nachgewiesen. Nach *Brown, Alan* steigt nach intravenöser Calc. lact.-Injektion der Ca-Spiegel von 5,7 auf 9,3. Nach *Mason* bewirkt eine Gabe von 5 g $CaCl_2$ Steigerung im Mittel um 2,4, bei Calc. lact. um 1 mg %.

*Blühdorn*[20]) will ebenfalls durch Ca- und Ammoniakverabreichung Steigen des Ca-Gehaltes gesehen haben.

Umgekehrt vermag nach *Watanabe*[21]) und *Bayer*[22]) Gua-

nidinvergiftung den Kalziumgehalt herabzusetzen, ebenso die intravenöse Zufuhr von Phosphaten nach *Clark*[23]).

Wir bedienten uns ebenfalls der *de Waard*schen Methode und führten jeweils Doppelbestimmungen aus. Die Methode ergibt sehr gut übereinstimmende, scharfe Werte. Es wurden zirka 100 Untersuchungen ausgeführt.

### I. Nicht tetanische:

| Datum | Name | Ca. |
|---|---|---|
| 21. 11. 1922. | Riddel . . . . | 13,0 |
| 23. 11. 1923. | Beetz . . . . . | 9,2 |
| 6. 1. 1923. | „ . . . . | 11,3 |
| 8. 1. 1923. | „ . . . . | 11,2 |
| 19. 12. 1922. | Reichert . . . | 11,5 |
| 21. 12. 1922. | Abt . . . . . | 11,2 |
| 5. 1. 1923. | Döninger . . . | 11,0 |
| 22. 1. 1923. | „ . . | 10,8 |
| 29. 1. 1923. | „ . . | 9,7 |
| 9. 1. 1923. | Klauer . . . . | 11,2 |
| 10. 1. 1923. | Betz . . . . . | 10,1 |

| Datum | Name | Ca. |
|---|---|---|
| 3. 2. 1923. | Pfaff . . . . . | 9,7 |
| 2. 2. 1923. | Kilb . . . . . | 12,0 |
| 28. 2. 1923. | Bippert . . . . | 11,4 |
| 3. 3. 1923. | Hondasch . . . | 11,3 |
| 3. 3. 1923. | Dienstbach . . | 10,1 |
| 15. 4. 1923. | Völker . . . . | 8,4 |
| 2. 5. 1923. | Ketter . . . . | 12,3 |
| 7. 5. 1923. | Gröppner . . . | 12,2 |
| 8. 5. 1923. | Jährling. . . . | 9,8 |
| | Durchschnitt: | 10,4. |

Der Mittelwert von 10,4 mg % entspricht also dem allgemein von anderen Autoren gefundenen.

### II. Spasmophilie:

| Name | vor der Behandlung | | nach der Behandlung | | Dauer | Behandlungsart |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ca | KÖZ | Ca | KÖZ | | |
| 1. Weider . . . | 6,9 | 2,0 | 8,4 | 5,0 | 38 Tage | HCl-Milch Ca $Cl_2$ |
| 2. Böser . . . . | 7,0 | 2,4 | 7,7 | > 5 | 20 „ | Ca $Cl_2$ |
| 3. Büttner . . . | 6,7 | 4,6 | 11,6 | > 5 | 28 „ | HCl-Milch |
| 4. Weinbeer . . | 7,7 | 5 | 9,5 | > 5 | 8 „ | keine HCl-Milch |
| 5. Borst . . . . | 6,7 | 3,5 | 9,0 | > 5 | 20 „ | „ |
| 6. Hoffmann . . | 8,4 | sofort nach Einlieferung † | | | | |
| 7. Pretorius. . . | 8,6 | 2,4 | 9,2 | 4,5 | 9 „ | „ |
| 8. Pistor. . . . | 8,7 | — | — | — | — | — |
| 9. Held. . . . . | 7,7 | 4,0 (KST) | 10,5 | > 5 | 6 „ | „ |
| 10. Boos. . . . . | 9,2 | 2,4 | 10,0 | 3,5 | 7 „ | HCl-Milch |
| 11. Enders. . . . | 7,6 | 0,8 | 10,5 | > 5 | 7 „ | „ |
| 12. Reiser . . . . | 8,8 | 1,8 | 10,5 | 3,1 | 6 „ | „ |
| 13. Reck . . . . | 7,9 | 1,0 | 9,2 | 3,0 | 5 „ | „ |
| 14. Neitzke . . . | 7,8 | 3,5 | 11,0 | > 5 | 7 „ | „ |
| 15. Becker. . . . | 9,7 | 3,2 | 10,9 | > 5 | 8 „ | „ dauernd geheilt |
| 16. Schmid . . . | 8,0 | 2,8 | 8,9 | 4,2 | 6 „ | HCl-Milch dauernd geheilt |
| Mittelwert: | 8,0 | | 9,8 | | | |

Die Tabelle zeigt, daß durchweg bei der Tetanie der Ca-Gehalt erniedrigt ist, schwankend zwischen 6,7 und 9,7, im Mittel 8,0. Durch Behandlung mit HCl-Milch steigt er regelmäßig an und erreicht Werte zwischen 7,7 und 11,6, im Mittel 9,6, der Ca-Wert wird also annähernd normal.

Die HCl-Milch hat also auf den Kalziumgehalt des Blutes den gleichen Effekt wie die anderen antispasmogenen Mittel Salmiak oder $CaCl_2$, nämlich Erhöhung des Kalziumgehaltes auf nahezu normale Werte.

*Phosphate.*

Über die Phosphate im Blut konnte erst seit kurzem, seit brauchbare klinische Methoden, die mit kleineren Blutmengen zu arbeiten gestatten, ausgearbeitet sind, berichtet werden.

Die hauptsächlichsten sind wohl die von *Greenwald, Feigl, Bloor, Embden, Howland, Marriot* und *Haessler*. (Literatur s. Mitteilung I.)

Klinisch sind an Säuglingen noch verhältnismäßig wenig Untersuchungen ausgeführt, die in einer früheren Arbeit besprochen sind. Sie beschränken sich auf *Howland, Kramer, Tisdall, György, Heß* und *Gutmann*.

Danach ist der säurelösliche Phosphatgehalt

beim Normalen . . . . 4—5 mg %,
bei Rachitis (ca.) . . . 2—4 mg %,
bei Tetanie . . . . . 4—5 mg %.

Bei Tetanie erstrecken sich die Untersuchungen *Tisdalls* nur auf 9, *Györgys* auf nur 10 Fälle. Es wird von diesen Autoren eine relative Phosphaterhöhung mit Bezug auf den Befund bei Rachitis angenommen. Bei parathyreopriver Tetanie findet *Greenwald* den Phosphatgehalt erhöht, ebenso *Groß* und *Underhill*[24]). *Elias* und *Weiß* fanden bei früher Tetaniekranken den anorganischen und den Gesamtphosphatgehalt erhöht (anorganisch: 7,85, gesamt: 13,55 mg %).

Über die Beeinflußbarkeit des Phosphatspiegels liegen verschiedene Ergebnisse vor. *Lehmann* konnte durch intravenöse Injektionen von $Na_2HPO_4$ den Phosphatspiegel erhöhen. Ebenso gelingt dies nach *György* und *Vollmer*[25]) durch Guanidinvergiftung.

Was besonders wichtig für die Behandlung der durch niedrigen Phosphatgehalt ausgezeichneten Rachitis erscheint, ist, daß *Howland* und *Kramer* durch Lebertran in einem Fall den

Phosphatwert von 1,5 mg % auf 16 mg % ansteigen sahen. Ferner konnten *Kramer*, *Casparis*, *Howland* durch Ultraviolettlicht, *Heß* und *Gutmann* durch Sonnenlicht den Phosphatgehalt erhöhen. Also alle drei zur Heilung der Rachitis als spezifisch wirkend angesehenen Momente vermehren den Phosphatgehalt.

Besonders interessant ist der Befund von *Heß* und *Lundagen* [26]), wonach der Phosphatgehalt abhängig von der Jahreszeit schwankt (Juni, Juli 4,35 mg %, dann Abfall, Dezember 3,92, März 3,58, dann neues Steigen im April mit Ausbruch der Tetanie).

Umgekehrt wird durch $CaCl_2$ nach *Blühdorn* und durch Salmiak nach *György* der Phosphatgehalt herabgesetzt.

Unsere Untersuchungen des Blutserums auf den $P_2O_5$-Gehalt wurden mit der *Greenwald*schen Methode vorgenommen, die sowohl die säurelösliche Fraktion als auch den lipoiden P. zu bestimmen gestatten. Als Veraschungsmethode gibt sie ihre Werte in $P_2O_5$ an. Die Ausführung und die Ergebnisse, die übrigens stets durch Doppelbestimmung gewonnen wurden, sind früher mitgeteilt. Die uns hier interessierenden Daten sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

| | Säurelösl. P. | Lipoid. P. | Gesamt-P. | säurelösl. / lipoid. |
|---|---|---|---|---|
| Normal | 5,5 | 8,6 | 14 | 0,6 |
| Rachitis | 3,6 | 7,6 | 10,74 | 0,45 |
| Spasmophilie vor der Behandlung | 6,2 | 9,7 | 15,97 | 0,67 |
| Spasmophilie nach der Behandlung | 5,0 | 9,0 | 13,7 | 0,51 |
| Phosphatstauungstetanie | 11,3 | 6,0 | 17,3 | 1,88 |

*Beziehungen zwischen Phosphat- und Chlorgehalt des Blutserums.*

In den letzten Jahren ist von der *Embden*schen Schule nachdrücklich auf bestehende Wechselbeziehungen zwischen Phosphat- und Chlorgehalt des Blutserums hingewiesen worden.

Es schien uns daher angebracht, angesichts der großen Schwankungen des Phosphatspiegels während der Behandlung auch den Chloridgehalt des Blutserums mit zu berücksichtigen.

Die nachfolgende Tabelle ist nach steigenden Phosphatwerten aufgestellt, ohne Rücksicht auf die Diagnose.

| Nr. | Datum | Name | S.P. | Gesamt-P. | Chlor | Diagnose | Bemerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 13. 2. | Saam. . . . | 1,56 | 9 | 0,506 | Pneumonie | |
| 2 | 19. 3. | Pistor . . . | 2,65 | 12 | 0,573 | Rachitis | |
| 3 | 3. 3. | Büttner. . . | 3,75 | 10,5 | 0,516 | " | |
| | 3. 3. | " | 3,75 | 14 | 0,515 | | |
| | 10. 3. | " | 5 | 13,25 | 0,510 | | |
| | 19. 3. | " | 5,65 | 13,2 | 0,547 | | |
| 4 | 3. 3. | Hornd. . . . | 4,5 | 12,75 | 0,507 | Pneumonie | |
| 5 | 28. 2. | Bippert. . . | 4,8 | 12,3 | 0,452 | " | |
| 6 | 10. 3. | Pfaff. . . . | 6,0 | 14,25 | 0,556 | Rachitis | |
| 7 | 16. 2. | Pretorius . . | 4,5 | 13,5 | 0,538 | Spasmophilie | |
| | 20. 2. | " | 4,13 | 10,4 | 0,552 | " | |
| | 24. 2. | " | 3,4 | 10,4 | 0,585 | " | |
| 8 | 3. 3. | Dienstbach . | 4,5 | 12 | 0,612 | Ödeme, Nephrose | |
| | 16. 3. | " | 5,25 | 12,75 | 0,585 | | |
| 9 | 30. 1. | Weider. . . | 8 | 16 | 0,514 | Spasmophilie | |
| | 23. 2. | " | 6,75 | 14,25 | 0,547 | " | |
| 10 | 15. 2. | Hoffmann. . | 11,25 | 17,25 | 0,582 | " | |

Es zeigt sich, daß im allgemeinen auch die Chlorwerte mitsteigen, daß also meist zu niederen P.-Werten auch niedere Chlorwerte kommen (Fall 1, 3, 4, 5). Eine Ausnahme macht Fall 2, wo zu sehr niederem P.- ein etwas höherer Chlorwert kommt.

Bei den Pneumonien (Fall 1, 4, 5) zeigt sich wieder die Tatsache, auf die *Scheer* [27]) früher schon hingewiesen hat, daß der Chlorwert auffallend gering ist. In diesen Fällen ist aber auch der P.-Wert aller Fraktionen sehr niedrig. (Vgl. auch die frühere Arbeit.)

Der Fall 8 ist eine Nephrose mit hochgradigen Ödemen und Kochsalzretention, hat hohen Chlorwert bei normalem P.-Gehalt, ist also mit Rücksicht auf das eigenartige Krankheitsbild nicht besonders geeignet zum Vergleich. Im übrigen geht aus der amerikanischen Literatur hervor, daß auch bei Nephritis hohe P.-Werte gefunden werden, zum Teil sogar sehr hohe.

Interessant sind vor allem die zwei Fälle der Spasmophilie mit hohen Phosphatwerten. *Weider* hat dabei normalen Chlorspiegel, *Hofmann* bei sehr hohem P.- auch hohen Chlorgehalt.

Berücksichtigt man noch das Verhalten der Werte im Verlauf der Behandlung, so findet man beim Fall *Büttner* mit steigendem P.-Gehalt auch steigenden Chlor, dagegen beim Fall *Pretorius* bei sinkendem P.-Gehalt steigenden Chlor, ebenso bei *Weider*.

Im übrigen sind aber die Differenzen im Chlorgehalt dauernd so klein, wie sie physiologisch in die Schwankungsbreite des Chlorspiegels fallen und wie sie dauernd durch die

Verdauungstätigkeit bewirkt werden, worauf wir anderen Ortes eingehend hingewiesen haben.

Aber in den Fällen, wo der Chlorspiegel abnorm niedere Werte hat, fällt er, mit Ausnahme von Fall 2, auch mit niederem P.-Gehalt, in Nr. 1 und 3, 4, 5, wo er hohe Werte hat, mit normalem oder erhöhtem P.-Gehalt zusammen. Vgl. Nr. 8 und 10.

Es dürfte daher nicht nötig sein, anzunehmen, daß physiologischerweise ein Gegensatz zwischen den beiden Anionen vorliegt, daß also zur Erhaltung des Ionengleichgewichts im Blutserum bei niederem P.-Spiegel hoher Chlorspiegel und umgekehrt vorhanden sein muß, wie dies *Röckemann* [28]) allerdings bei abnorm hohen Phosphatgaben fand.

*Beziehungen zwischen Ca und P.*

Wir wollen nun die Beziehungen zwischen Ca und P. unter der Wirkung der HCl-Milch bei Spasmophilie betrachten. Es wurden mehrere Fälle eine Zeitlang regelmäßig untersucht. Die Fälle, bei denen nur Ca bestimmmt wurde, sind bereits in der Tabelle aufgeführt.

Wir wollen hierbei unterscheiden:

A. charakteristische Fälle:
    Borst, Pretorius, Böser, Büttner, Weinbeer.

B. Tetaniefälle mit starker Phosphatstauung:
    Weider, Hoffmann.

I. Fall *) (Borst): manifeste Spasmophilie mit Laryngospasmen. K. S. 0,9, K. Ö. 3,5, A. Ö. 1,0, A. S. 2,7.

Behandelt mit reiner HCl-Milch vom 10. 2. bis 19. 2.

Nach der Behandlung: K. S. 1,5, K. Ö. 5, A. Ö. 2, A. S. 4,5.

Wir beobachteten:

1. Rasches Ansteigen der K. Ö. Z. von 3,5 auf einen Wert von 5, also auf einen normalen Wert, dementsprechend schwinden auch der Peron., Facialis, Laryngospasmus.
2. Die Kalziumkonzentration steigt rasch und dauernd von 6,7 auf 9 mg %.
3. Der säurelösliche anorganische P. fällt rasch von 6,8 auf normal 4,5, um nachher, nach Aussetzen der HCl-Milch bei gleichzeitigem Wiederstärkerwerden der klinischen Symptome, wieder anzusteigen, um dann auf erneute Behandlung mit $CaCl_2$ wieder zu fallen.

---

*) In Anbetracht der damit verbundenen hohen Kosten haben wir von der Veröffentlichung unserer Übersichtskurven Abstand genommen.

4. Infolgedessen sinkt der Quotient $\frac{Ca}{P}$ von seiner für Tetanie charakteristischen Höhe von ca. 1 auf normal 0,5.
5. Der lipoide Phosphor verhält sich umgekehrt wie die säurelösliche Fraktion, indem er unter der Behandlung stark ansteigt.
6. Dementsprechend verläuft auch die Kurve für den Quotienten $\frac{An. P.}{Lip. P.}$ umgekehrt wie die Quotientenkurve $\frac{Ca}{P}$, das heißt, sie senkt sich von pathologischer Höhe von 1 auf etwa 0,5.

II. Fall (Pretorius) (7½ Monate alt). Klinisch: Karpopedalspasmen mit Ödem der Hand- und Fußrücken. Während der HCl-Behandlung dauernd gute Stühle.

Neue HCl-Milch.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| vorher: | K. S. 1,0 | K. Ö. 2,4 | A. Ö. 0.9 | A. S. 1,4 |
| 17. 2. HCl-Milch | | | | |
| 20. 2. | K. S. 1,2 | K. Ö. 5 | A. Ö. 2,8 | A. S. 5. |

1. Die K. Ö. Z. steigt rasch auf normalen Wert von 5 M. A.
2. Der Ca-Gehalt von 8,5 auf 9,2.
3. Der säurelösliche P. fällt von 4,5 auf 3,4.
4. Der Quotient $\frac{Ca}{P}$ dementsprechend ansteigend von 2 auf 2,5 mg %.
5. Der lipoide P. sinkt allerdings zuerst und steigt dann wieder an.
6. Die Phosphat-Quotientenkurve verläuft ungefähr auf der gleichen Höhe.

Wir haben also das gleiche Verhalten wie im Fall I.

III. Fall (Böser): 11 Monate, starke Kraniotabes, große Fontanelle, Rosenkranz. Hypertonie der Muskulatur. *Schwere* Form mit starken Krämpfen und Laryngospasmen:

| Datum | Behandlung | Laryngospasmus | Fac. | Peron. | K. S. | K. Ö. | A. Ö. | A. S. | Ca | P. A. | P. L. | $\frac{Ca}{P}$ | $\frac{An.}{Lip.}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. 1. | alte HCl | + + + | + + + | + + + | 0,6 | 2,8 | 1,0 | 2,2 | 7,0 | 6,0 | 7,5 | 1,83 | 0,8 |
| 24. 1. | | + + | + + + | + + | 0,7 | 2,4 | 0,5 | 2,4 | 6,6 | 5,6 | 5,25 | 1,18 | 1,06 |
| 26. 1. | 6g $CaCl_2$ | | | | | | | | | | | | |
| 29. 1. | | + | + + + | + + + | 0,5 | 2,8 | 1,2 | 2,0 | 7,4 | 4,6 | 8,25 | 1,6 | 0,55 |
| 1. 2. | 8g $CaCl_2$ | | | | | | | | | | | | |
| 2. 2. | | ⊖ | + + | ⊖ | 0,9 | >5 | 1,5 | 3,0 | 7,4 | 3,6 | 6,75 | 2,1 | 0,53 |
| 7. 2. | ohne Behandlung | | | | | | | | | | | | |
| 12. 2. | | ⊖ | + + + | + + | 0,9 | 4,8 | 0,7 | 3,2 | 7,7 | 6,0 | 6,3 | 1,3 | 0,9 |
| 21. 2. | | ⊖ | + + | + + | 0,9 | 5 | 1,0 | 3,5 | 7,0 | 6,0 | 12 | 1,2 | 0,5 |

Bei diesem Fall wurde noch die Salzsäuremilch in der früher angewandten schwachen Form gegeben; sie erwies sich als wenig wirksam, wie sowohl aus dem klinischen Befund als auch aus den Werten hervorging. Da wir damals die jetzt ausgeführte starke Mischung noch nicht gebrauchten, gaben wir 6 g $CaCl_2$. Auch das erwies sich als unwirksam. Erst als wir 8 g gaben, trat eine Besserung ein.

Auffallend ist an diesem sehr schweren Fall von Spasmophilie, daß sich die Kalziumkonzentration nur wenig heben ließ, während der säurelösliche P. ins normale Gebiet sank.

Da diese Form der Spasmophilie sich nur wenig beeinflussen ließ, ist die Veränderung der Quotienten $\frac{Ca}{P}$ und $\frac{A.P.}{L.P.}$ auch nicht so charakteristisch.

IV. Fall (Büttner). 13 Monate alt, latente Spasmophilie, schwere Rachitis. Während der HCl-Milch-Behandlung gute Stühle.

| Datum | Behandlung | Fac. | Peron. | K. S. | K. Ö. | A. Ö. | A. S. | Ca | Säure-lösl. P. | Lip. P. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 29. 1. | | + | +++ | 1,0 | 4,6 | 2,1 | 3,1 | 6,7 | ? | ? |
| 30. 1. | HCl-Milch | | | | | | | | | |
| 1. 2. | " | ⊖ | ⊖ | 1,5 | >5 | 2,2 | 5,0 | 7,6 | 6 | 8,2 |
| 2. 2. | " | ⊖ | ⊖ | 1,6 | >5 | 3,1 | 4,8 | 7,9 | 2,3 | 7,5 |

Es handelt sich um einen Fall mit starker Beeinflussung durch die HCl-Milch und daher auch deutliche Veränderung der Ca- und P.-Werte im obenerwähnten Sinn. Wie Fall I und II.

V. Fall (Weinbeer). 8 Monate. Latente Spasmophilie. Rachitis. (Stühle vorher dünn, nach HCl-Milch-Behandlung gut und fest.)

| Datum | Behandlung | Fac. | Peron. | K. S. | K. Ö. | A. Ö. | A. S. | Ca | Säurel. | Lip. | Ca/P | Säurel./Lip. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5. 2. | | + | | 1,6 | >5 | 2,5 | 4,6 | 5,7 | 5,8 | 7,5 | 13,2 | 0,8 |
| 6. 2. | HCl-Milch | | | | | | | | | | | |
| 8. 2. | " | ⊖ | ⊖ | 1,7 | >5 | 2,5 | 5 | 6,8 | 5,0 | 7,0 | 1,36 | 0,71 |
| 10. 2. | Neue HCl-Milch | ⊖ | | 2,0 | >5 | 5 | 5 | 9,5 | 5,6 | 7,9 | 1,68 | 0,71 |
| 14. 2. | abgesetzt | | | | | | | | | | | |

Die Ausschläge sind bei der latenten Spasmophilie natürlich nicht groß.

VI. Fall (Held). 2½ Jahre alt. Spasmophilie.

| Datum | Behandlung | Fac. | Peron. | K. S. | K. Ö. | A. Ö. | A. S. | Ca | Säurel. | Lip. | Ca/P | Säurel./Lip. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21.4. | | +++ | ++ | 0,9 | 4 | 0,7 | 2,7 | 7,7 | 8,2 | 12,75 | 0,94 | 0,65 |
| 23.4. | HCl-Milch | | | | | | | | | | | |
| 26.4. | | | ⊖ | 1,6 | >5 | 2,4 | 5 | 10,5 | 6 | 10,5 | 1,75 | 0,51 |

Bei den übrigen, länger zurückliegenden Fällen sind noch keine Phosphatbestimmungen ausgeführt worden. Sie sind in der Tabelle aufgeführt, sollen aber nicht im einzelnen besprochen werden, da die starke und gute Beeinflussung durch die HCl-Milch wohl aus dem Obigen genügend deutlich hervorgeht.

### „*Phosphatstauungstetanie*".

Zwei Fälle unserer Untersuchungen zeichnen sich durch eine auffallende Besonderheit ihrer P.-Werte aus. (In einer früheren Arbeit schon mitgeteilt.) Sie sollen hier nochmals gesondert besprochen werden.

I. Fall (Weider). 4 Monate alter, männlicher Säugling, mittelschwere Rachitis. Starke Spasmophilie mit Krämpfen und höchst bedrohlichem Laryngospasmus. Fac. +++, Peroneus +++. Die Stühle, die unter der ersten HCl-Milch-Periode gut sind, werden unter $CaCl_2$ schlecht, um dann unter der zweiten HCl-Milch-Periode wieder fest zu werden.

Die Kl. Ö. Z. bewegt sich zu Beginn um 2,0 M. A. Erst Behandlung mit der früheren schwachen HCl-Milch. Da die Besserung jedoch selbst nach 7 Tagen nur gering ist, so wird ein Versuch mit 6, später mit 8 g $CaCl_2$ ausgeführt, der ebenfalls erfolglos verläuft. Erst auf HCl-Milch in der neuen Konzentration tritt prompte Besserung und Heilung ein. Die K. Ö. Z. geht unmittelbar auf einen Wert 5, um von da an dauernd normal zu bleiben. Dementsprechend schwanden auch die klinischen Erscheinungen für dauernd. Auffallend bei diesem Kind ist jedoch der Phosphatwert. Vor der Behandlung finden wir ganz ungewöhnliche P.-Werte. Der säurelösliche P. ist außerordentlich hoch, 11,3 mg %, der lipoide P. dagegen sehr niedrig,

6 mg %. Infolgedessen ist auch der Quotient $\frac{\text{säurel. P.}}{\text{lip. P.}}$ außerordentlich hoch, 1,88. Im Verlauf der Behandlung sinkt dann der säurelösliche P. dauernd, um dann während der Verabfolgung der starken HCl-Milch mit Erreichung eines Wertes von 6 mg % ziemlich normal zu werden. Umgekehrt steigt der ursprünglich niedere lipoide P. dauernd, beinahe symmetrisch. Infolgedessen muß auch der Quotient $\frac{\text{säurel. P.}}{\text{lip. P.}}$ absinken. Er erreicht den normalen Wert von 0,5. Der Kalziumgehalt dagegen ist ursprünglich nicht besonders niedrig (8,3 mg). Im Anfang der schwachen Behandlung sinkt er sogar noch etwas, um bei der Verabreichung der starken HCl-Milch ebenfalls in die Höhe zu gehen. Dementsprechend steigt auch der ursprünglich niedere Quotient $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ von 0,75 auf den normalen Wert von 1,25.

Dieser Fall bietet eine Besonderheit eigentlich nur in seinem außergewöhnlichen P.-Wert, der zum Schluß normal wird. Da der Kalziumwert nichts Außergewöhnliches bietet, läßt er sich auch weniger augenfällig korrigieren.

Klinisch zeigt er außerdem äußerst schwere Erscheinungen und eine anfänglich besonders schlechte Beeinflußbarkeit.

II. Fall (Hoffmann). 4½ Monate alter weiblicher Säugling. Schwerste Spasmophilie mit Laryngospasmus wird von Arzt wegen schwerster Krämpfe eingewiesen, stirbt im Anfall kurz nach der Aufnahme. Eine elektrische Prüfung war nicht möglich. Nur 4 Wochen gestillt, dann Vollmilch.

| Ca | Phosphor | | Ca/P | säurel./lip. |
|---|---|---|---|---|
| | säurelösl. | lip. | | |
| 8,4 | 11,25 | 6,0 | 0,75 | 1,88 |

Die Werte dieses Falles stimmen ganz auffallend mit denen des Fall Weider überein.

Es ist kein Zweifel, daß es sich um zwei gleichartige Krankheitsbilder handelt mit vom gewöhnnlichen Typ abweichenden Werten. Es fragt sich, ob es sich nur um extrem schwere Fälle der allgemeinen Tetanie mit abnormem Wert für P. handelt, oder ob wir hier eine besondere Form der Spasmophilie vor uns haben. Es wären dies dann in der Tat Fälle von richtiger „Phosphattetanie", (während von *Freudenberg* und *György* die-

jenigen Formen, die durch Phosphatfütterung entstanden sind, mit diesem Namen belegt werden).

Die Frage läßt sich allerdings bei der geringen Anzahl der Fälle noch nicht entscheiden, zumal der eine Fall nicht einmal fortlaufend beobachtet werden konnte. Da bisher nur relativ wenig Tetaniefälle auf ihren Phosphatgehalt untersucht worden sind, dürfte es nicht weiter auffällig sein, daß Befunde dieser Art hier zum ersten Male erhoben wurden.

## *Zusammenfassung.*

1. *Kalzium:* Mit Hilfe der *de Waard*schen Methode werden Kalziumbestimmungen im Serum vorgenommen. Der Ca-Gehalt beträgt normal 10,4 mg %. Bei Rachitis ist seine Höhe schwankend. Bei Tetanie wird ein Durchschnittswert von 8 mg % erhoben, der sich durch die Behandlung auf 9,8 mg % erhöht.

2. *Phosphate:* Der Gehalt an säurelöslichem Phosphat (mit der *Greenwald*schen Veraschungsmethode bestimmt) ist bei Tetanie erhöht. In einigen Fällen wurden abnorm hohe Werte gefunden. Die Erniedrigung des Phosphatgehaltes bei der Rachitis wird bestätigt. Der lipoide P. verhält sich abweichend. Er ist bei den gewöhnlichen Tetaniefällen kaum erhöht, bei den schweren stark erniedrigt.

3. *Beziehungen zwischen Phosphat und Chlor:* Es konnte keine Gesetzmäßigkeit im Verhältnis des Phosphors und Chlors zueinander festgestellt werden. Auf alle Fälle wurde kein kompensatorisches Eintreten des einen für das andere beobachtet.

4. *Beziehungen zwischen Kalzium- und Phosphatgehalt:* Die Erniedrigung des Quotienten $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ bei der Tetanie wird bestätigt. Dieser Quotient verhält sich umgekehrt wie das Verhältnis $\frac{\text{säurelösl. P.}}{\text{lip. P.}}$. Unter der Behandlung wird allgemein rasches Absinken des säurelöslichen, bei der Phosphatstauungstetanie Ansteigen des lipoiden P. beobachtet. Die Veränderungen im Kalziumgehalt gehen meist langsamer vor sich.

## *Literaturverzeichnis.*

1) *Grant* und *Goldmann*, Americ. Journ. of Physiol. 1920. Nr. 2. — 2) *Freudenberg* und *György*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 96. H. 1/2. 1921. — 3) *Scheer*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 97. 1922. — 4) *Freudenberg* und *György*, Kl. Wschr. Jg. 1. Nr. 9. 1922. — 5) *Porges* und *Adlersberg*, Kl. Wschr.

Jg. 1. Nr. 24. 1922. — [6]) *Greenwald*, Proc. of the soc. for exp. Biol. and Med. Bd. 18. 1921. — [7]) *Elias* und *Kornfeld*, Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 4. 1922. — [8]) *Grant*, Arch. of int. med. Bd. 30. 1922. — [9]) *Freudenberg* und *György*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 100. H. 1/2. 1922. — [10]) *Salomon*, M. M. Wschr. H. 18. 1923. — [11]) *Mayer*, Arch. f. Kinderh. Bd. 70. 1921. — [12]) *Stheeman* und *Arntzenius*, Nederl. Tdschr. voor Genk. Jg. 64. 1920. — [13]) *Denis* und *Talbot*, Americ. Journ. of dis. of childr. 21. Nr. 1. 1921. — [14]) *Leicher*, Arch. f. klin. Med. Bd. 141. H. 1/2. 1922. — [15]) *Tisdall*, Americ. Journ. of dis. of childr. 24. Nr. 5. 1922. — [16]) *Howland* und *Kramer*, Americ. Journ. of dis. of childr. 22. Nr. 2. 1921. — [17]) *György*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 99. 1922. — [18]) *Brown, Alan* u. a., Americ. Journ. of dis. of childr. 19. Nr. 6. 1920. — [19]) *Tisdall, Kramer* und *Howland*, Proc. of the soc. of exp. biolog. Bd. 18. Nr. 7. 1921. — [20]) *Blühdorn*, Kl. Wschr. Jg. 1. Nr. 51. 1922. — [21]) *Watanabe*, Journ. of biol. chem. 36. 1918. — [22]) *Bayer*, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 27. 1922. — [23]) *Clark*, Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. Bd. 18. 1921. — [24]) *Groß* und *Underhill*, Journ. of biolog. chem. Bd. 54. 1922. — [25]) *György* und *Vollmer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 95. H. 3/4. 1922. — [26]) *Heß* und *Lundagen*, Proc. of the soc. of exp. biolog. and med. Bd. 19. 1922. — [27]) *Scheer*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 94. 1921. — [28]) *Röckemann*, Arch. f. Kinderh. Bd. 72. 1923.

V.

# Bemerkungen zum Problem der Konstitution, insbesondere der neuropathischen.

Von

Dr. RUDOLF KOCHMANN,

Freiburg i. B.

Die Pädiatrie hat in den wenigen Jahrzehnten ihres erstaunlichen wissenschaftlichen Ausbaues sich mit bewußter Einseitigkeit auf das Studium des Somas beschränkt (anfänglich mit Bevorzugung pathologisch-anatomischer Methoden, heute vorwiegend auf physiologisch-chemischen Wegen). Die Mitwirkung der Psyche bei allen biologischen Vorgängen wurde zwar nicht übersehen, aber auf dem Schachbrett naturwissenschaftlicher Hypothesen als allzu störender Rechenfehler empfunden. Die Eliminierung der Psyche gelang um so leichter, als die Ausprägung geistiger Individualität im Kindesalter noch zu unvollkommen erschien, um die Gleichförmigkeit der gesetzlichen körperlichen Entwicklungsvorgänge (Wachstum, Stoffwechsel usw.) in erheblichem Maße zu komplizieren. Doch der Glaube an diese Gleichförmigkeit ist ein irriger. Die Tatsache, daß gewisse Zahlen, wie die wahre Azidität des Magensaftes oder der Kalkspiegel des Blutes, bei allen „normalen" Individuen ein konstantes Verhalten zeigen, beweist nichts für den gekennzeichneten Glauben. Schon die unterschiedliche Reaktion dieser angeblich gleichartigen Individuen auf Nahrungsänderung spricht für Unterschiede der Organisation. Gerade von diesem Gesichtspunkte aus hat *Czerny* ja die Diathesenlehre in die Kinderheilkunde eingeführt. Heute sind „gerade die Kinderärzte zu überzeugten Vertretern der Lehre von der Konstitution geworden" [*Finkelstein*[1])]. Aber in welchem unsicheren Boden wurzelt diese Überzeugung! Die Abgrenzung der einzelnen Diathesen, die in bemerkenswerter Unabhängigkeit von der internen Medizin unternommen wurde, erlöste zwar die klinische Denkweise vom Glauben an die Uniformität, beschwor aber die Gefahr einer schematisierenden Diagnostik herauf. Und dies um so mehr, als die Grenzen der Diathesen sich als

fließend erwiesen. Was an charakteristischem Kernmaterial übrigblieb, umfaßte nicht den Begriff eines ganzen Organismus, sondern stellte „Teilbereitschaften" [*v. Pfaundler*[2])] dar. Und selbst, wo man auf den Organismus hinzuzielen schien, hatte man doch nicht die Indivitualperson mit ihrem psychisch-somatischen Syzygium [*F. Kraus*[3])] im Sinn. Zwar sah und kannte man auch gewisse Abartungen der psychischen Reaktionsform, selbst beim Säugling, aber alle diese wurden systemlos in einen Sammeltopf (genannt „neuropathische Diathese") geworfen.

Merkwürdigerweise fehlt auch noch völlig der Zusammenhang zwischen pädiatrischer Konstitutionsforschung und der internistischen bzw. psychiatrischen. Diese ist in der Erkenntnis des Aufbaues und der Lebenskurve der Gesamtpersönlichkeit schon bedeutend weiter voran [*Bauer*[4]), *Kraus, Brugsch*, *Kretschmer*[5])]. Über die ebengenannte Kluft führen nur wenige schmale Stege, zum Beispiel von der exsudativen Diathese zur Pathologie des erwachenen Asthmatikers. Die Spuren der spasmophilen Diathese verlieren sich schon im Kleinkindesalter, obwohl von psychiatrischer Seite immer wieder der Versuch gemacht wird, eine Beziehung zur Epilepsie herzustellen. Die Asthenie *Stillers* ist im Kindesalter häufig anzutreffen. Liest man aber die Literatur, so staunt man über die Verworrenheit gerade dieses Konstitutionsbegriffes; Vermengungen mit der Vagotonie, der Neuropathie und der Spasmophilie kommen vor. Während nach *Tandler*[6]) die ersten Manifestationen der Asthenie nicht vor dem zehnten Lebensjahr auftreten, beschreibt *Wetzel*[7]) den asthenischen Habitus schon im Säuglingsalter. Diese Fragen lassen sich aber nicht durch den Befund symptomatischer Parallelismen klären, sondern nur durch Verfolgung der gesamten Lebenskurve vom ersten Tage an. Das ist noch nicht geschehen. Untersuchungen über das spätere Schicksal konstitutionell abnormer Säuglinge führten bisher meines Wissens nicht über die Pubertät hinaus. Ich will nicht die äußeren Schwierigkeiten solcher Untersuchungen verkennen. Der homo practicus ist der berufene Mann dafür. Sehr wünschenswert wäre die Einführung eines von der Geburt bis zum Tode gewissenhaft geführten Lebensbüchleins, wie es *Aschoff* vorgeschlagen hat.

Über die eminente Wichtigkeit solcher Untersuchungen wird kein Zweifel herrschen. Voraussetzung für sie wäre aber exaktere und die Gesamtpersönlichkeit umfassende Beschrei-

bung von Konstitutionstypen im frühen Kindesalter. Auch die „normale“ Konstitution ist noch zu oberflächlich behandelt worden. Sie ist gewiß keine einheitliche, setzt sich vielmehr aus mehreren Typen zusammen, die vielleicht sämtlich Übergänge in die Konstitutionsanomalien aufweisen (zum Beispiel vom Speikind zum Pylorospastiker). Gibt es überhaupt ein ganz normales Individuum? Der Begriff der Norm ist gerade beim Kinde noch zu statisch gefaßt und berücksichtigt zu wenig die Variationsbreite (so in bezug auf Längen- und Gewichtsmaße); das funktionelle Verhalten ist aber weit wichtiger.

Die Charakterisierung des neuropathischen Säuglings ist eine relativ gute. Ein ausgezeichnetes Bild, besser als alle Beschreibung, bietet die Photographie im Lehrbuch von *Finkelstein* (S. 191). Es hat eine auffallende Ähnlichkeit in Kopfform, Haarwuchs, Magerkeit und im Ausdruck der Augen mit dem type cérébral *Sigauds* (*Bauer:* „Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, S. 29). Nach der *Kretschmer*schen Einteilung würde er der schizothymen Form entsprechen. Aber hier fehlen noch Detailforschungen, die dem allgemeinen Eindruck als Gerüst dienen könnten. Insbesondere wäre das Verhalten der endokrinen Drüsen einerseits zu Wachstum und Stoffwechsel, andererseits zur psychischen Entwicklung zu studieren. Sollte man nicht nach den Versuchen von *Gundernatsch* [8]) beim Neuropathen an ein Überwiegen der Schilddrüsenfunktion denken: gehemmtes Wachstum (Hypotrophie) bei übernormaler Intensität des Stoffwechsels und frühentwickelter geistiger Regsamkeit. Interessant wäre die Wirkung protrahierter Thymusfütterung auf solche Individuen. Auch die beschleunigte Metamorphose der schilddrüsengefütterten Kaulquappen hat ihre Parallele in der relativ frühen Geschlechtsreife der Neuropathen.

Schon im Säuglingsalter führt die erhöhte Reflexerregbarkeit (im weitesten Sinne des Wortes) zu den verschiedenartigsten klinischen Bildern. Es scheint, daß sie bei einzelnen Individuen auf bestimmte Körpergebiete konzentriert ist (erhöhte Erregbarkeit der Darmperistaltik: Dyspepsieneigung, der Magenperistaltik: Speien bis zum pylorospastischen Erbrechen; isolierte Erregbarkeit einzelner nervöser Zentren: Vasomotoren-, Wärmezentrum, auch der Rindenzonen). In letzterem Fall kann es zu gehäuften epileptiformen Krämpfen kommen, die durchaus das Bild echter Eklampsie darstellen. Solche sehen wir gerade im frühesten Säuglingsalter, ohne später

Zeichen mechanischer oder elektrischer Übererregbarkeit der peripheren Nerven jemals feststellen zu können. Die Differentialdiagnose gegenüber echter Epilepsie ist um so schwieriger, als diese Anfälle durchaus nicht immer affektiv ausgelöst werden wie die bekannten respiratorischen Affektkrämpfe.

Ich habe mehrfach solche Fälle nachuntersucht und niemals die Wiederholung der Anfälle noch Zeichen peripherer Übererregbarkeit bei diesen immer recht intelligenten, aber stets mit neuropathischem Stigmata behafteten Kindern festgestellt. Nur bei einem einzigen, das als Säugling der Beschreibung nach schwere eklamptische Anfälle gehabt hatte, bildete sich sechs Jahre später das typische Bild der Pyknolepsie aus (Fall 2 in meiner Arbeit: „Die gehäuften kleinen Anfälle im Kindesalter")[9]).

Nicht genügend charakterisiert ist meines Erachtens die neuropathische Konstitution beim älteren Kinde. Hier finden immer noch Verwechslungen mit der Psychopathie statt. Die Gemeinsamkeit mancher Symptome (wie die Enuresis) bedeutet noch keinen Wesenszusammenhang. Enuresis kann eben auf verschiedenartigem Boden wachsen. Die Psychopathie ist gar keine Konstitutionsanomalie, sondern ein Sammelbegriff aller möglichen geistigen und seelischen Defekte, die ihren Ursprung teils hereditär-degenerativen, teils deletären Milieu-Einflüssen verdanken. Selbstverständlich gibt es auch neuropathische Psychopathen. Der erwähnten Verwechslung sind unter anderem auch *Thiemich* und *Birk*[10]) verfallen, die bei der Nachuntersuchung spasmophiler Säuglinge einen hohen Prozentsatz „neuropathischer" Individuen fanden; daß es sich um vorwiegend psychopathische Individuen handelte, geht schon daraus hervor, daß fast die Hälfte sich als intellektuell schwach begabt herausstellte. Neuropathen sind aber fast immer geistig eher abnorm regsam. Bei Gelegenheit eigener, nicht veröffentlichter Untersuchungen, die ich an der Freiburger Universitäts-Kinderklinik ausführte, fand ich jedenfalls bestätigt, daß neuropathische Säuglinge sich stets zu geistig normalen, meist frühreifen Kindern entwickelten, die allerdings zum großen Teil mehr oder weniger schwere neuropathische Symptome zeigten (Vasolabilität bis zu Ohnmachtsanfällen, Pavor nocturnus usw.; bemerkenswerterweise fand ich nie unter diesen Kindern ein Zeichen von Hysterie). Dagegen hatten sich fast sämtliche ehemals spasmophilen Kinder zu geistig rückständigen Individuen (nicht allein am Schulzeugnis gemessen, sondern auf Grund

psychologischer Intelligenzprüfung) und viele davon mit mehr oder weniger ausgeprägten Charakterdefekten (Neigung zu Jähzorn, Unsauberkeit u. a.) entwickelt. Auch *Looft*[11]) fand bei der Nachuntersuchung von Spasmophilen zahlreiche Psychopathen.

Die somatischen Stigmen der neuropathischen Konstitution, die als charakteristisch für die spätere Kindheit angesehen werden, scheinen mir dies weniger zu sein als die psychischen. Gesteigerte Sehnenreflexe sind beim Kinde, zumal bei erstmaliger Untersuchung, ein fast regulärer Befund. Fast ebenso allgemein verbreitet ist das Bulbusdruckphänomen *Aschners*. Das Fazialisphänomen zeigt ein ganz inkonstantes Verhalten; ich sah es am stärksten ausgeprägt bei sicher nicht neuropathischen Kindern; bei Neuropathen fehlt es oft. Der mechanisch ausgelöste Dermographismus zeigt eher eine gewisse Parallelität zur Schwere der neuropathischen Gesamterscheinung. Sehr charakteristisch ist der Farbwechsel der Haut bei psychischen Insulten. Den Würgreflex fand ich bei Neuropathen immer positiv.

Interessant ist die Beziehung der psychischen Irritabilität der Neuropathen zur exsudativen Diathese. Kombinieren sich beide Bereitschaften in erheblichem Maße beim gleichen Individuum, wird jede harmlose Laryngitis zum Pseudokrupp, jede Bronchitis zum asthmatischen Status. Die organischen Beschwerden wirken wieder auf die Psyche zurück, und es entsteht mit dem circulus vitiosus ein chronischer Zustand.

Für die Diagnose der Neuropathie sind die exquisit psychischen Symptome ausschlaggebend. Sie sind unbedingt mehr, als es bisher geschah, in den Vordergrund zu rücken. Schon deshalb, weil an ihnen die Psychotherapie (nur eine solche ist sinnvoll; die üblichen Medikationen von Kalk u. a. sind einstweilen noch Spielereien und wirken höchstens zufällig auf suggestivem Wege; darüber weiter unten noch ein Wort) ansetzen muß.

Die bei neuropathischen Säuglingen so überaus charakteristische motorische Unruhe, die durch geringste, für Nichtneuropathen unterschwellige Reize aller möglichen Art noch gesteigert wird (besonders auffallend im Verlauf akuter Erkrankungen, wie *ich*[12]) es bei der Pneumonie beschrieben habe), bleibt nun durchaus nicht in allen Fällen weiterhin erhalten. Einige zwar bleiben sehr bewegliche quecksilbrige Kinder; gesellig, meist auch leicht zugänglich, wenn auch oft sehr ängst-

lich. Andere dagegen ändern plötzlich im 2. oder 3. Lebensjahr, manchmal noch später, ihr Wesen in eine merkwürdige Abgeschlossenheit, ja geradezu Menschenscheu. Sie spielen nie mit anderen Kindern, zeigen sich Erwachsenen gegenüber eigensinnig, bockbeinig, ja gewalttätig, werden aber von den Eltern doch als „brav“, von den Lehrern als gut begabt bezeichnet [ähnliche Erfahrungen hat *Hochsinger*[13]) schon 1911 mitgeteilt]. Diese sind oft Enuretiker oder haben sogenannte „schlechte Angewohnheiten“, wie Nägelkauen u. a. Manche dieser Kinder zeigen unzweifelhaft Züge epileptischen Charakters. Aber niemals habe ich bei ihnen organische Zeichen der Epilepsie beobachtet, wenn man nicht die Enuresis als Äquivalent auffassen will. Ihre neuropathischen Erscheinungen während der Säuglingszeit unterscheiden sich nicht von denen der ersten Gruppe. Auch bei Rückverfolgung der Familienanamnese kam ich zu keinem Anhalt charakteristischer Unterscheidung. In beiden Gruppen finden sich innerhalb der nächsten Verwandtschaft fast jeden Falles Individuen mit psychischer Abartung, von der landläufigen Neurasthenie bis zu schwersten endogenen Psychosen (Melancholie, Epilepsie, Tobsucht). Dem psychischen und somatischen Habitus nach ähneln die Kinder der ersten Gruppe dem zyklothymen (pyknischen), die der zweiten Gruppe dem schizothymen (asthenisch-athletischen) Typ *Kretschmers*. Ich kann für die Stichhaltigkeit dieser Einteilung keine Beweise bringen. Dazu müßten die Schicksale dieser Kinder bis in die Erwachsenenzeit weiter verfolgt werden. Ich möchte hier aber die Anregung zu solchen Untersuchungen geben.

Alle Einteilungen, mögen sie auch noch so gut motiviert sein, beziehen sich schließlich nur auf Schematisiertes, Typisches. Überall, wo wir ins Detail zu gehen, das Individuelle zu fassen suchen, ist uns mit der Bestimmung der Zugehörigkeit zum einen oder anderen Typ nur die allgemeine Richtung für den diagnostischen Blick und damit auch für das therapeutische Handeln gegeben. Jeder Fall verlangt nun erst seine besondere Durchdringung, unter Berücksichtigung der gesamten seinen Phänotypus bestimmenden Faktoren. Besonders die sich in der Erziehung auswirkenden Charaktereigenschaften der Eltern und anderer Personen der Umgebung spielen im Kindesalter eine so große Rolle, daß die endogenen Charakteranlagen durch sie zeitweilig überdeckt, ja oft für immer in eine ganz andere Richtung gedrängt werden, als es ihrer reinen Bestimmung ent-

sprach. Die Rolle der Verwöhnung für das einzige Kind ist in diesem Sinne schon mehrfach betont worden. [*Czerny*[14]), *Heubner*[15]), *Friedjung*[17])]. Die wichtige Entwicklung der kindlichen Sexualität (der Ausdruck ist nicht sinnentsprechend, da es sich beim Kinde um alle lusterweckenden körperlichen Sensationen handelt ohne Bevorzugung der Sexualorgane) hat *Friedjung*[16]) im Anschluß an *Freud* dargestellt.

Es kann demnach nicht genügen, auf Grund einer einmaligen Untersuchung die Diagnose Neuropathie zu stellen. Notwendig ist jedesmal eine ernste Aussprache mit beiden Eltern (oft stellt einer von beiden bewußt oder unbewußt die Verhältnisse einseitig übertrieben oder sonstwie gefälscht dar), bei älteren Kindern aber auch eine Aussprache mit diesen. Doch sollen weder die Eltern bei dieser noch die Kinder bei der Unterredung mit den Eltern zugegen sein. Oft wird aber auch das nicht genügen. Tiefere Einsicht in das Familienleben, wie sie nur der befreundete Hausarzt bekommen kann, ist dann Vorbedingung richtiger Erkenntnis.

Nicht scharf genug kann das Verfahren verurteilt werden, Neuropathen auf Grund einer einmaligen körperlichen Untersuchung einer schematischen medikamentösen Behandlung zu unterwerfen. Auch das Elektrisieren der Enuretiker in der Sprechstunde halte ich für einen Unfug. Eine symptomatische Behandlung, auch wenn sie rational entschuldigt ist, kann nie zu dauerndem Erfolg führen. Das kann eben nur die Erkenntnis und Lösung des psychischen „Komplexes". Der Weg dazu ist kein leichter und erfordert außer Zeit und Geduld ein tiefes Verständnis für die kindliche Psyche. Ich verweise auf die meisterhafte Darstellung dieses ganzen Gebietes in den pädagogischen Schriften *Häberlins*[18]), die in pädiatrischen Kreisen nicht genügend bekannt sind. Dem neuropathischen Kinde muß der Arzt als beratender Freund ohne alle medizinische Ambition gegenübertreten. Hier ist seine Rolle als Erzieher am tiefsten begründet (*Czerny*, Der Arzt als Erzieher des Kindes). Sehr bezeichnend ist die (mündliche) Mitteilung *Czernys:* Es habe ihn in Breslau ein Volksschullehrer um die Zuweisung von schweren Bettnässern gebeten; es wurden ihm alle desolaten Fälle geschickt und — in relativ kurzer Zeit geheilt.

Der große Anteil, den rein erzieherische Maßnahmen an der Tätigkeit des Kinderarztes (und zwar bei allen Kindern, nicht nur bei den Neuropathen) haben, scheint mir eine stärkere Betonung dieses Gegenstandes im pädiatrischen Unterricht zu for-

dern. Zum mindesten erscheint mir dies wertvoller als die heute moderne übermäßige Bevorzugung physikalisch-chemischer Arbeitsmethoden.

## *Literaturverzeichnis.*

[1]) *Finkelstein,* Lehrbuch der Säuglingskrankh. 2. Aufl. 1921. — [2]) *v. Pfaundler,* Verhandl. des 28. Kongresses f. inn. Med. 1911. — [3]) *F. Kraus,* Allgem. u. spezielle Pathologie d. Person. 1919. — [4]) *J. Bauer,* Die Konstitution. Disposition zu inn. Krankh. 1917. — [5]) *Kretschmer,* Körperbau u. Charakter. 1921. — [6]) *J. Tandler,* Wien. kl. Wschr. 1910. Nr. 13. — [7]) *Wetzel,* M. med. Wschr. 1922. Nr. 35. S. 1269. — [8]) *Gundernatsch,* Zentralblad f. Physiologie. 1912. Bd. 26. S. 323. — [9]) *R. Kochmann,* Arch. f. Kinderh. Bd. 73. S. 163. — [10]) *Thiemich-Birk,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 65. 1907. — [11]) *Looft,* Skrifter Utj. Av. Videns Kapsselskapet i. Kristiania. 1915. — [12]) *Bergmann-Kochmann,* Klin. Wschr. 1923. Nr. 22. S. 1011. — [13]) *K. Hochsinger,* Wien. kl. Wschr. 1911. S. 1487. — [14]) *Ad. Czerny,* Der Arzt als Erzieher d. Kindes. — [15]) *O. Heubner,* Klin. Wschr. 1922. Nr. 20. S. 980. — [16]) *J. K. Friedjung,* Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 24. Bd. 1923. — [17]) *Derselbe,* Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 17. Bd. — [18]) *Häberlin,* Das Ziel d. Erziehung. Bern 1910. — *Derselbe,* Wege u. Irrwege d. Erzieh. Bern 1917. — *Derselbe,* Kinderfehler. 1923.

VI.

(Aus der Säuglingsklinik des Paul-Gerhardt-Stiftes zu Berlin
[leitender Arzt: Prof. Dr. *Eckert*].)

# Über die praktische Bedeutung des Blutbildes im Säuglingsalter, nach neueren Methoden.

Von

Dr. E. SCHÜSSLER.

Die differentialdiagnostische Bedeutung der qualitativen Blutbilduntersuchung mit Berücksichtigung der Kernkonfiguration nach *V. Schilling* hat beim Erwachsenen steigende Anerkennung gefunden.

Für das Kindesalter fand die Differentialzählung der Blutzellen besonders wegen der „physiologischen Inkonstanz der Zelltypen" (*O. Bossert, Schilling*) wenig Berücksichtigung.

Ich habe bei zirka 200 unter 3 Jahre alten Kindern, gesunden und kranken, Blutbildauszählungen nach *V. Schilling* vorgenommen.

Bei gesunden Säuglingen fand ich im Durchschnitt folgende Werte:

| Eo. | My. | Ju. | St. | Seg. | (Ntr.) | Ly. | Mo. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | — | — | 2 | 29 | (31) | 61 | 6 |

Häufig fand ich bedeutend höhere Werte für die Eo. (auch *Frank* sagt, diese Zellklasse schwankt bei Kindern sehr) sowie für die großen Mononukleären, ohne daß es möglich gewesen wäre (Ekzem, Stuhl auf Wurmeier usw.) eine Erklärung im einzelnen Falle dafür zu finden; es sei denn exsudative Diathese. Auch unterliegt die Prozentzahl der Neutrophilen und der Lymphozyten relativ starken Schwankungen, ohne daß man, wie mir zunächst scheint, daraus irgendwie bedeutsame diagnostische Rückschlüsse ziehen könnte.

Aber nur ausnahmsweise ist mir eine Erhöhung der Stabkernigen über 4—6 % begegnet, ohne daß es mir möglich gewesen wäre, aus dem Zustand des Kindes hierfür eine Erklärung zu finden.

Nach meinen bisherigen Ergebnissen scheint mir beim gesunden Säugling eher eine geringere als eine größere Linksverschiebung bzw. Prozentzahl der Stabkernigen im Vergleich zum Erwachsenen vorhanden zu sein. Die physiologische Inkonstanz der Prozentzahlen in den verschiedenen Lebensaltern betrifft zwar die Zahlen für die Neutrophilen und für die Lymphozyten, aber nicht den Grad der Linksverschiebung; dieser ist eben relativ unabhängig vom Lebensalter, und dies ist mir der erste Grund für eine besondere Würdigung des Grades der Linksverschiebung bei pathologischen Zuständen auch im Säuglingsalter.

Nun liest und hört man oft in Fachkreisen: Das Säuglingsblutbild reagiere anders als das Blut der Erwachsenen, so daß es noch keinen rechten Maßstab für den Grad der Erkrankung abgebe, z. B. *Schilling*, Das Blutbild. 1912, S. 75.

Im Gegensatz hierzu hat sich mir der Grad der Linksverschiebung in weitaus den meisten Fällen durchaus in Übereinstimmung gezeigt mit dem, was nach den Erfahrungen bei Erwachsenen, entsprechend übertragen auf die Verhältnisse beim Säugling, ungefähr zu erwarten war.

Ich fand z. B.:

bei *Abszessen* oft mit hohem Fieber und relativer starker Eiterung (Fälle 1—5) im Mittel:

| Eo. | My. | Ju | St. | Seg. | (Ntr.) | Ly. | Mo. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0,5 | 0 | 1,0 | 8 | 55 | (64) | 29 | 7 ; |

bei *Infekten der oberen Luftwege* (Fälle 6—14) im Mittel:

| Eo. | My. | Ju. | St. | Seg. | (Ntr.) | Ly. | Mo. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0,5 | 0 | 0,7 | 13 | 50 | (64,0) | 29 | 7 ; |

bei *Bronchopneumonien* (Fälle 15—25) hingegen im Mittel:

| Eo. | My. | Ju. | St. | Seg. | (Ntr.) | Ly. | Mo. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 5 | 24 | 36 | (66) | 29 | 5 . |

Hieraus läßt sich schon der, wie mir scheint, aus diesen Untersuchungen wichtigste Schluß ziehen, daß ein Infekt z. B. der oberen Luftwege zwar genügt, die gleiche Neutrophilie (65 %), sozusagen die gleiche „Umkehrung" der normalen Prozentzahlen für N. und L., hervorzurufen wie eine schwere Lungenentzündung, aber durchaus nicht eine ebenso starke Verschiebung. Umgekehrt folgt aus diesen Resultaten, daß es zur diagnostischen Wertung des Blutbildes nicht genügt zu differenzieren: Ba. — Eo. — Ntr. — Ly. — Mo., wie es auch heute

noch vielfach geschieht, sondern daß die diagnostische und prognostische Bedeutung des Blutbildes, besonders im frühen Kindesalter, nur dann in die Erscheinung tritt, wenn der „Kernindex" bzw. der Grad der Linksverschiebung ausgewertet wird. Dies erscheint mir als der zweite Grund zu einer besonderen Bewertung gerade der Linksverschiebung.

In Fällen, in denen der pleuritische Reizhusten die Formen der Paroxysmen des Keuchhustens annimmt, läßt sich die D.D. mit Hilfe des Blutbildes stellen. Bei der Pleuritis findet man geringe Neutrophilie und Linksverschiebung, bei Pertussis relative und absolute Lymphozytose.

Bei Lungen- oder Hilustuberkulose fand ich niemals Lymphozytose, sondern stets mehr oder weniger starke Neutrophilie und Verjüngung des Blutbildes, jedoch niemals so ausgesprochen wie bei Bronchopneumonien.

Bei Lues congenita fand ich fast stets über die Norm hinausgehende Lymphozytose, keine Linksverschiebung.

Bei den verschiedenen asthmatischen Zuständen des frühen Kindesalters (Einteilung nach *Finkelstein*) dürften folgende Blutbildverhältnisse für die D.D. oft von großem Wert sein:

1. Asthma bei entzündlicher Schwellung der Bronchiolen:
   Blutbild: Eosinopenie und deutliche Kernverschiebung.
2. Bronchotetanie:
   Blutbild: Keine Kernverschiebung? Eosinophilie?
3. Asthma bronchiale (dem des Erwachsenen entsprechend):
   Blutbild: Eosinophilie, keine Kernverschiebung.
4. Spastische Bronchitis der jüngeren Säuglinge:
   Blutbild: Keine Eosinophilie, keine Kernverschiebung?

Bei der eitrigen Bauchfellentzündung zeigen sich die höchsten Grade von Verjüngung des Blutbildes.

Auch bei der Zystopyelonephritis findet sich eine hochgradige Linksverschiebung.

Bei den Ernährungsstörungen habe ich bisher noch keine für die D.D. genügend eindeutigen Resultate erhalten.

*Anm. bei der Korrektur:* Inzwischen ist in Nr. 1/2 Bd. 53 eine Arbeit von *Rominger* über die Blutbildveränderungen bei Ernährungsstörungen erschienen, worin zum Teil von den meinen abweichende Resultate mitgeteilt wurden. Leider ist es nicht mehr möglich gewesen, hierauf einzugehen.

## *Literaturverzeichnis.*

*Arneth*, Qualitative Blutlehre. 1920. — *Bergel*, Die biologische und klin. Bedeutung der Lymphozytose für die Syphilis und die Wassermannsche Reaktion. — *Bossert*, Die Schwierigkeiten der Tuberkulosediagnose im Kindesalter (D. M. W. 46, S. 1332). — *Finkelstein*, Lehrbuch f. Säuglingskrankheiten. — *Frank*, Beitrag zur Biologie der weißen Blutzellen in der Neugeburtszeit u. im Säuglingsalter (Ztschr. f. Kinderh. Bd. 83, H. 4). — *Lauener*, Blutuntersuchung bei hautkranken Kindern (Jahrb. f. Kinderh. 31, H. 1—2). — *Nägeli*, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. 1919. — *Pappenheim*, Atlas der menschlichen Blutzellen. 1912. — *Schilling*, Das Blutbild u. seine klin. Verwertung. 1922. — *Schwennauer*, Blutuntersuchung bei Lungentuberkulose (Ztschr. f. Tuberkulose, 1914. 22, S. 201). — *Zelenski*, Über das Verhalten des neutrophilen Blutbildes beim gesunden u. kranken Säugling (W. kl. Wschr., 1906, 40). — *Zelenski* und *Zybulski*, Über das Vorkommen der Markzellen im kindl. Blut (Jahrb. f. Kinderh., 1904, 10).

Die Arbeit von *Nassau* und *Schohl*, Blutbildveränderungen im Kindesalter (Monatsschr. f. Kinderh., Bd. 24, H. 1) ist nach Beendigung dieser Arbeit erschienen, handelt übrigens von anderen Krankheitsbildern.

VII.

(Aus dem Staatlichen Forschungsinstitut des Mutterschafts- und Säuglingsschutzes zu Moskau [Direktor: Prof. Dr. *G. Speransky*].)

# Über die Therapie der konstitutionellen Ekzeme bei Säuglingen[1].

Von

A. S. SOKOLOW.

Die Unsicherheit und oft auch die Erfolglosigkeit der zurzeit geübten Heilmethoden bei Behandlung von Ekzemen bei exsudativen Kindern ist wohl jedem Kinderarzte bekannt. Es beruht dieses im größten Maße darauf, daß das Wesen der exsudativen Diathese, als Konstitutionsanomalie, noch völlig unaufgeklärt ist, und besonders auch, weil unter dem Sammelnamen der exsudativen Diathesen verschiedene Schulen ätiologisch ganz verschiedene Prozesse verstehen. Desto interessanter ist die in letzter Zeit hauptsächlich in Amerika entwickelte neue Anschauung über die Ätiologie einer ganzen Reihe, wie es scheinen müßte, ganz verschiedenartiger Erkrankungen, in die sich auch Bronchialasthma und Urtikaria einreihen lassen; diese Betrachtungsart gewinnt auch noch dadurch an Interesse, daß die beiden genannten Erkrankungen seit lange von deutschen Pädiatern ätiologisch zur exsudativen Diathese gehörig betrachtet wurden *(Czerny, Pfaundler)* und ihr Studium vielleicht auch neue Gesichtspunkte auf die Ätiologie dieser Konstitutionsanomalie eröffnen könnte.

Als Ausgangspunkt diente die Feststellung großer Ähnlichkeit zwischen dem Symptomenkomplex des Bronchialasthmas und dem eines unschweren anaphylaktischen Schocks. Der erste diesbezügliche Gedanke ist anscheinend schon im Jahre 1910 von *Schittelhelm* ausgesprochen worden, und die Experimente von *Bähr* und *Pick*, welche mittels Pepton Kontrakturen der Bronchialmuskulatur hervorriefen, die Beobachtungen von *Schlecht* und *Schwencke* über Eosinophylie bei

[1]) Vortrag, 2. Juni 1923, II. Allruss. pädiatrisch. Kongreß.

Asthma und Anaphylaxie und die Arbeiten *Webers* gaben diesem Gedanken einige experimentelle Unterstützung; jedoch erst in England und Amerika wurde in den letzten Jahren eine zusammenfassende Anschauung über Bronchialasthma und Urtikaria (wie auch früher über das Heufieber) als eine angeborene oder erworbene Sensibilisierung des Organismus gegen eine oder mehrere artfremde Eiweißkomplexe (wie es bei Anaphylaxie der Fall ist) gegeben.

Nach den Angaben von *Coocke, Schloß, Worther, Latham* und anderen kann eine solche Sensibilisierung sich nur bei solchen Personen entwickeln, deren Haut oder Schleimhaut eine erworbene oder angeborene Durchlässigkeit für diese artfremden Proteine besitzt. Einem jeden anaphylaktischen Zustande ähnlich, kann diese Eiweißüberempfindlichkeit passiv von Individuum zu Individuum übertragen werden *(Cooke, Schloß)*; daher die große Bedeutung der Vererbung: die erhöhte Empfindlichkeit zum Protein — das latente Stadium — wird nach *Talbot* sehr oft (in 59—62 % der Fälle) dem Kinde durch das mütterliche Blut übertragen. In der anderen Hälfte der Fälle wird die Sensibilisierung im Laufe des Lebens erworben. Das parenterale Eindringen artfremder Proteine kann auf dem Wege der Inhalation, transkutan, durch die Konjunktiva, aus chronischen Eiterherden und schließlich auf dem pathologischen Wege durch die Darmwand bei Resorption unvollkommen gespaltener Eiweißkomplexe geschehen. Das Eiweiß kann sowohl aus der Pflanzen- wie auch der Tierwelt herstammen (Blütenstaub, verschiedene Pflanzenproteine, Bakterienproteine, das Eiweiß tierischer Herkunft). Der hereditäre oder nach parenteralem Eintritt von Eiweiß primär einsetzende latente Zustand von Überempfindlichkeit kann unter dem Einflusse wiederholten Durchdringens desselben Proteins in die Blutbahn manifest werden: es offenbaren sich die pathologischen Symptome (*Rolleston, Widal, Abrami* und andere).

Diese pathologischen Erscheinungen, die ätiologisch als auf einer Allergie beruhend betrachtet werden, verallgemeinern sich bei vielen Forschern in eine Gruppe „wagotonisch-arthritisch-exsudativer" Prozesse, die oft auch dem kindlichen Organismus eigen sind; so spricht *Backer* geradeswegs von „anaphylaktischen" Kindern, indem er darunter Kinder mit Ekzemen, mit Urtikariaausschlag und mit Bronchialasthma versteht. *Leo Wolff* bezeichnet mit dem Namen „Proteosen" eine Gruppe krankhafter Zustände bei Kindern, welche, seiner Mei-

nung nach, eine allergische Reaktion auf das parenterale Eindringen von Proteinen aufweisen, und welche sich in anaphylaktischem Schock oder in einer Reihe chronischer Prozesse offenbart. Von den russischen Autoren nenne ich *Bawly*, welcher in seiner im Jahre 1921 in Orel erschienenen Arbeit über einen Zusammenhang zwischen Anaphylaxie und exsudativer Diathese spricht.

Somit erscheint der an und für sich nicht neue Gedanke, wenn auch nur einige Symptome der exsudativen Diathese als eine anaphylaktische Reaktion zu betrachten, äußerst verlockend, als *eine* der annehmbaren Möglichkeiten zur Erklärung der Ätiologie dieser Diathese. Vor allen Dingen ist von diesem Standpunkte aus die Erklärung hereditärer Übertragung exsudativer Diathese einfach und einleuchtend, da die Übertragung passiver Anaphylaxie experimentell bewiesen ist. In gutem Zusammenklang damit stehen die Angaben der Experimente von *Lindig*, welcher zeigte, daß das Blut der Neugeborenen, die noch niemals artfremde Milch genossen hatten, doch ein Zerstörungsvermögen für das heterogene Kasein besitzt. Diese Fähigkeit konnte nur durch das Blut der Mutter gewonnen sein, welche auf parenteralem Wege Eiweiß aufgenommen hatte, das heißt sensibilisiert war; somit kommt das Kind gegen dasselbe Protein bereits sensibilisiert zur Welt. Auch *Behne* nimmt die Möglichkeit einer Autosensibilisation gegen das Kasein der Frauenmilch durch dessen Übertritt ins Blut einer stillenden Mutter an, mit der darauf folgenden Übertragung der Überempfindlichkeit auf den Nachkommen. Weiter, wenn der Organismus des Neugeborenen bereits sensibilisiert ist, so muß dasselbe Protein wiederholt in den Kreislauf eintreten, um krankhafte Symptome zu erzeugen; wir wissen natürlich nicht, auf welche Weise dieser Prozeß vor sich geht; von einer der eventuellen Möglichkeiten sprechen jedoch die Untersuchungen von *Lust*, *Röhmer* und *Lewi* und anderen, welche experimentell zeigen konnten, daß unter gewissen Bedingungen das Darmepithel des Säuglings für die beim Verdauungsakt ungespaltenen Eiweißprodukte durchlässig wird. Andererseits, schreibt die Klinik beim Entstehen der exsudativen Prozesse der Überernährung große Bedeutung zu (*Czerny*), wobei, nach *Wolff*, eine Überbürdung des Darmtraktes durch Eiweiß eine gewisse Rolle spielen kann; außer der Überernährung scheinen Verdauungs- und Ernährungsstörungen in einigen Fällen das Entstehen von Ekzemen zu

begünstigen; charakteristisch ist auch das Verbot *Czernys*, bei exsudativer Diathese Eier zu geben usw.

Alles Gesagte summierend, gelangt man zum Schluß, daß es nicht unzulässig sein kann, wenn auch nur einige Fälle von exsudativer Diathese von dem Standpunkte der dargelegten Theorie zu betrachten. Ohne die angeführten Beweisführungen als erschöpfend anzusehen, sollte hier nur *eine* denkbare Möglichkeit exponiert werden; und besteht die Annahme zu Recht, daß einige Säuglinge sich in dem Zustande einer Überempfindlichkeit gegen ein gewisses Protein befinden, so muß das Bestreben, den Organismus zu desensibilisieren, so wie man es bei experimenteller Anaphylaxie tut, als berechtigt erscheinen, desto mehr, daß von allen möglichen Proteinen, die zur primären Sensibilisierung geführt haben mögen, für den Säugling doch wohl nur die Proteine der Brustmilch und besonders der Kuhmilch, vielleicht auch noch Eiereiweiß, in Betracht kommen können.

Somit gelangten wir zu der Proteinkörpertherapie mittels wiederholter parenteraler Einführung sehr kleiner Gaben von Kuhmilch. Es schien möglich, annehmen zu dürfen, daß, wenn auch die anaphylaktische Theorie der Säuglingsekzeme nicht bewiesen ist, sie doch eine reellere Basis für die Proteinkörpertherapie darstellt, als die sehr allgemein gefaßte und verschwommene Aktivierungstheorie von *Weichardt* oder die Reizungstheorie von *Bier* und *Müller* und anderen.

Ich bevorzugte die Anwendung von gewöhnlicher Milch den im Auslande üblichen Präparaten von reinem Kasein, da es möglich ist, daß nicht nur Kasein, sondern auch andere Milchproteine an der Sensibilisierung teilnehmen konnten. Die von mir gebrauchten Milchgaben waren von 0,1—0,4, da ich annahm, daß für die Desensibilisierung minimale Gaben von Eiweißstoffen genügen würden. Außerdem warnte mich meine eigene Erfahrung über die Proteinkörpertherapie bei anderen Säuglingskrankheiten vor Anwendung größerer Gaben. Die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen dauerten von 2—4 Tagen. Ich erwähne hier weder die Einzelheiten der Technik noch die Reaktion des Säuglingsorganismus auf die Einspritzungen; darüber wird an anderer Stelle ausführlich gesprochen werden; ich will hier nur bemerken, daß fast in allen Fällen Steigerung der Temperatur nach der Injektion stattfand, mit einem Maximum ungefähr nach 7 Stunden und einem Anstieg von 37,5—39,4 °C. Die höchsten Temperaturen wurden

nach der ersten Injektion beobachtet, und dieser Umstand kann vielleicht die Annahme unterstützen, daß einige Organismen bereits früher sensibilisiert worden waren.

Mein Material besteht aus 11 Fällen von Ekzemen bei exsudativen Säuglingen — teilweise aus den stationären Abteilungen, teilweise aus der Konsultation.

Ein so beschränktes Material gibt gewiß kein Recht zu Schlußfolgerungen, erlaubt aber über die praktische Anwendung der oben angeführten theoretischen Darlegungen mitzuteilen.

Das Alter der behandelten Kinder schwankte zwischen 1—9 Monaten (2 Kinder von 1 Mon., 2 bis von 2 Mon., 3 bis von 4 Mon., 1 bis von 5 Mon., je 1 bis 7, 8 und 9 Mon.).

Was die Ernährungsweise anbetrifft, so waren 3 Kinder ausschließlich mit Muttermilch, 2 Kinder mit Allaitement mixte und 6 Kinder ausschließlich künstlich ernährt, wobei das Milchquantum nicht 600 g überstieg. Diese Ernährungsart blieb nicht weniger als 2 Wochen vor Beginn des Versuches und im Laufe desselben bestehen. Von äußeren Heilmitteln wurden nur Permanganatbäder gestattet.

In 5 Fällen war der ekzematöse Prozeß sehr stark ausgesprochen, in 4 Fällen nicht sehr stark und in 2 Fällen mäßig ausgesprochen. Es wurden hauptsächlich notiert: Intertrigo (8mal), krustöses, zum Teil nässendes Ekzem und Seborröe des Kopfes und Gesichts (9mal), derselbe Prozeß an Rumpf und Hals (5mal), Lingua geographica (2mal), Urtikaria und andere vasomotorische Störungen (2mal). In 4 Fällen wurde der Krankheitsprozeß durch andere Erkrankungen kompliziert: 3mal durch geringe Furunkulose und 1mal durch Pyelitis.

Der ekzematöse Prozeß war in allen Fällen chronisch und bestand ein Zeitraum von 3 Wochen bis 6 Monate.

Keinmal konnte ich nach der Milchinjektion in erwähnten Gaben schwere Reaktionserscheinungen beobachten; fast immer blieb das Allgemeinbefinden des Kindes vollständig ungestört, und nur die Temperaturerhöhung deutete auf die Reaktion hin. Nur selten drückte sich die Reaktion durch Unruhe, Schläfrigkeit, Mattigkeit, schlechten Stuhlgang oder lokales Ödem aus. Alle diese Erscheinungen verschwanden in wenigen Stunden gänzlich.

Das Gewicht wies bei keinem der Kinder irgendwelche Sonderheiten auf, außer einem Falle, wo das Kind nach der zweiten Injektion an einer schweren Pneumonie erkrankte, und wo die Injektionen noch vor der Ausarbeitung richtiger Do-

sierung begonnen wurden, wodurch das Kind Gaben von 0,5 bis 1,0 g Milch bekam.

Die Resultate der Behandlung waren folgende: vollständige Genesung in 5 Fällen, bedeutende Besserung in 3 Fällen, geringere Besserung in 2 Fällen und kein Resultat in 1 Fall. Somit zeigten sich günstige Resultate in 8 von 11 Fällen, das heißt fast in 73 %. Es muß bemerkt werden, daß aus 5 stark ausgesprochenen Ekzemfällen in 4 vollständige Genesung und in 1 bedeutende Besserung auftrat.

Ein negatives Resultat war bei einem 8monatigen Kinde mit chronischer Pyelitis und sich danach entwickeltem Ekzem zu vermerken; es ist möglich, daß in diesem Falle nicht eine Sensibilisierung gegenüber den Milchproteinen, sondern gegen die bakteriellen Proteine aus dem pyelitischen Herde eine Rolle spielte.

Der therapeutische Effekt wurde gewöhnlich nach 3 bis 4 Milchinjektionen erzielt. Zum Erzielen eines guten Resultates mußten wir öfter 6, in 1 Falle sogar 10 Injektionen machen.

In glücklichen Fällen war die Geschwindigkeit der Heilung des Ekzems frappant: in 3—4 Tagen nach der vierten oder fünften Injektion war das Kind nicht wiederzuerkennen. Die nässenden Stellen trockneten rasch, Krusten fielen ab, oleose Sekretion und dem Ekzem eigentümliche Infiltration der Haut verschwand; es verschwanden auch die Risse in den Hautfalten; der intertriginöse Prozeß besserte sich langsamer. Sekundäre eitrige Prozesse blieben dagegen gewöhnlich unverändert. Die Haut gewann in erfolgreichen Fällen ein so normales Aussehen, daß man nicht mehr die Stelle des gewesenen Ekzems feststellen konnte.

Ich hatte wohl nie Gelegenheit, eine Verschlimmerung des Prozesses nach den ersten Injektionen zu beobachten -- nur in 1 Fall vergrößerten sich die Krusten auf den Augenbrauen und der Stirn bei einem 2monatlichen Säuglinge nach den ersten 2 Injektionen, um nach der vierten Einspritzung spurlos zu verschwinden.

Was die Dauer des Heileffekts anbetrifft, so würde es schwer fallen, sich darüber endgültig auszusprechen, da der größte Teil meiner Fälle sich nur auf die letzten 3 Monate bezieht. Es sei immerhin erwähnt, daß 4 Fälle im Laufe von 3—4 Wochen nach der Beendigung des Injektionskursus keine Rezidive ergaben; in 2 Fällen trat sofort nach Unterbrechung der Injektionen eine Verschlimmerung ein, welche nach weiteren

Injektionen verschwand (in einem solcher Fälle wurde die Kur verworfen, da das Kind an einer Pneumonie mit rapidem Gewichtssturz erkrankte); 2 Fälle eines vollkommen geheilten stark ausgesprochenen Ekzems ergaben keinen Rückfall während 7 Monaten. Es ist möglich, daß wir mit der Verbesserung der Technik dieser Heilmethode imstande sein werden, Rezidive bewußt zu vermeiden. Auch wäre die Annahme berechtigt, daß die intrakutane Einführung verschiedener Proteine, welche in Amerika versucht ist, zwecks Feststellung, gegen welchem Protein der betreffende Organismus sensibilisiert war (*Cooke, Walter, Rackemann, Turnbull* und andere), es gestatten wird, genaue Indikationen zur Proteinkörpertherapie bei Säuglingsekzem auszuarbeiten und immer die entsprechende Eiweißart festzustellen, um die bei empirischem Vorgehen unumgänglichen Mißerfolge vermeiden zu können.

Es sei zum Schluß nochmals hervorgehoben, daß ich jegliche Schlußfolgerungen aus dem Gesagten für vorzeitig halte; auch andere Erklärungsmöglichkeiten meiner befriedigenden Resultate wären denkbar. Das Ziel dieser kurzen Mitteilung ist nur, eine der ätiologischen Möglichkeiten der exsudativen Diathese hervorzuheben und über den ersten Versuch zu berichten, daraus praktische Konsequenz zu ziehen.

## *Literaturverzeichnis.*

*Suteew,* Mosk. Med. Journal. Nr. 4—5. 1922. — *Steriopulo,* Med. Gaz. Nr. 2—3. 1922. — *Bawly,* Vortr. b. allruss. therap. Kongr. am 30. 10. 1922. — *Derselbe,* Klin. Med. Nr. 1—2. 1923. — *Derselbe,* Iswestija Orlowsk. Gubsdrawa. Orel 1921. Nr. 1. — *Butomo,* Gynäk. i. Akusch. Nr. 6. 1923. — *Kustow,* ibidem (russisch). — *Kammerer,* M. Med. Wschr. Nr. 15. 1922. — *Turnbull,* Ref. a. Ber. ü. d. ges. Physiol. 1920. Bd. 3. H. 3—5. S. 324. — *Baecker,* The Americ. Journ. of dis. of childr. Nr. 19. 1920. — *Roemer* et *Lewi,* Arch. de Méd. des enf. Nr. 2. 1922. — *L. Wolff,* Kl. Wschr. Nr. 28. 1922. — *Lust,* Jahrb. f. Kindh. Bd. 77. H. 3—4. — *Behne,* D. M. Wschr. Nr. 21. 1921. — *Lindig,* M. Med. Wschr. Nr. 33. 1919. — *Riedel,* D. M. Wschr. Nr. 32. 1920. — *Eßkuchen,* Ztrlbl. f. Hals-, Nasen-, Ohrenkrankh. Bd. I. H. 7. S. 282. 1922.

VIII.

(Aus dem Pasteur-Kinderhospital zu St. Petersburg [Leiter der Ther. Stat. Privatdozent Dr. med. *E. Fuhrmann*].)

# Über zwei Fälle von Paratyphus N im Kindesalter.

**Vortrag,**

gehalten im Verein St. Petersburger Ärzte am 6. März 1923.

Von

Dr. A. M. ANDREEWA und Dr. A. M. LESCHTSCH.

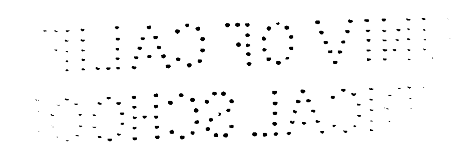
Im folgenden wollen wir uns erlauben, über das klinische und pathologisch-anatomische Bild des Paratyphus N zu berichten an der Hand von 2 Fällen, die auf der inneren Station des Pasteur-Kinderhospitals zur Beobachtung kamen.

Prof. *Kulescha* und Dr. *Iwaschenzew* haben den Paratyphus N als Begleiterkrankung des Rückfallfiebers während der großen Fleckfieber-Epidemien von 1919—1920 beschrieben. Schon die älteren Autoren hatten eine gewisse Gruppe schwer verlaufender Rekurrensfälle mit Ikterus beobachtet und diese zum Teil als biliösen Typhus hingestellt.

Bevor wir zur Beschreibung unserer Fälle übergehen, sei es uns gestattet, die Angaben früherer Autoren über das biliöse Fieber anzuführen.

Die erste Beschreibung dieser Form ist uns von *Griesinger* gegeben worden, der sie in Kairo beobachtet hatte. Das von ihm entworfene pathologisch-anatomische Bild folgt: ikterische Verfärbung der Hautdecken, parenchymatöse Entartung des Herzmuskels, Leberschwellung, oft mit Verfettung derselben; um das 5—6fache vergrößerte Milz. In der Mehrzahl der Fälle erscheint die Milz durchsetzt von Tausenden von kleinsten Knötchen von Mohn- bis Hanfkorngröße; gelegentlich finden sich auch Infarkte. Diese Knötchen sind die vergrößerten Malpighischen Körperchen. Die Nieren im Zustand parenchymatöser Entartung. Magen und Darm weisen die Anzeichen von akutem Katarrh auf. Der Dickdarm gelegentlich mit Veränderungen an der Schleimhaut, die an Dysenterie erinnern.

Im Jahre 1865 hat *Küttner* in der Petersb. med. Wochenschrift folgenden Befund bei dem „biliösen Typhoid" beschrieben: parenchymatöse Veränderungen am Herzen, trübe Schwellung der Leber; gelegentlich findet sich im Verlaufe der Capsula Glissonii Anhäufung kleiner Granulationszellen. Die Milz vergrößert, ihr Parenchym sowohl wie ihre Kapsel durchsetzt von stecknadelkopfgroßen Knötchen. In den Nieren finden sich neben



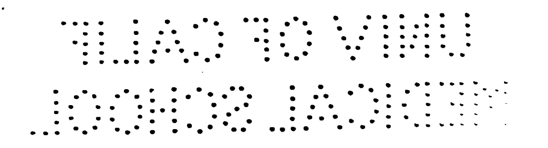
parenchymatöser Schwellung kleinste, zum Teil punktförmige Eiterherde. Im Darm die Erscheinungen eines akuten Katarrhs.

Im Jahre 1879 hat *Lubimow* in Kasan 20 Fälle von *„biliösem Typhoid"* studiert und dabei den gleichen Befund erhoben. Die größten Veränderungen fand auch er in der Milz; diese war stets erheblich vergrößert und erreichte bisweilen ein Gewicht von 1850 g. Ihr relativ derbes, kirschfarbenes Parenchym enthielt mohn- bis hanfkorngroße Knötchen, gelegentlich in so großer Menge, daß die dicht nebeneinander liegenden Knötchen hier und da zusammenflossen und so größere Herde bildeten bis zur Größe eines Pfefferkornes und größer. In manchen Fällen wurden Infarkte, die gelegentlich in Eiterung übergingen, beobachtet. In der Leber, deren Gewebe im Zustand starker Schwellung erschien, fanden sich Anhäufungen von Rundzellen. In den parenchymatös entarteten Nieren fand *Lubimow* gelbliche Streifen und Punkte. Diese letzteren bestanden aus Anhäufungen von Rundzellen und jungem Granulationsgewebe. Gelegentlich fanden sich in den Nieren auch größere Abszesse. *Lubimow* kommt auf Grund seiner Studien zum Schluß, *daß es sich hierbei nicht sowohl um eine besondere Intensität der dem Rückfallfieber eigentümlichen Erscheinungen handle, als vielmehr um den Ausdruck einer Pyämie.* Bei dem damaligen Stande der Bakteriologie konnte Lubimow natürlich keine weitergehenden Folgerungen machen. Ähnliche Befunde wurden erhoben von *Pr. Scherwinsky* und *Kriwoschein* in Moskau.

Nunmehr gehe ich zur Schilderung des pathologisch-anatomischen Bildes des Paratyphus N über. An den in den Jahren 1919 und 1920 ausgeführten Sektionen beobachtete Prof. *Kulescha* folgende Veränderungen an den Organen: Zunächst hebt er solche an den Nieren hervor. Von den 129 zur Sektion gelangten Fällen wurden in 68 multiple Abszesse der Nierenrinde festgestellt, in 12 Fällen fanden sich Narben nach solchen Geschwüren. Außerdem fand er in der Mehrzahl der Fälle teils eine parenchymatöse, teils eine Glomerulonephritis. Die mikroskopischen Abszesse erwiesen sich als Anhäufungen von Rundzellen junger Granulationselemente. In der Milz fand *Kulescha* Schwellung des Organs, dessen Gewicht 1500 g erreicht, und des öfteren größere oder kleinere Infarkte. In einem Falle fand er die Milz durchsetzt von kleinsten Eiterherden, die von den erkrankten Malpighischen Körperchen ausgingen, wie solches auch schon von *Griesinger* beschrieben war. Die Infarkte der Milz gingen gelegentlich in Eiterung über und bildeten dann die Quelle einer Peritonitis. Die Leber mikroskopisch im Zustande trüber Schwellung. Mikroskopisch fanden sich kleine Rundzelleninfiltrate im Verlaufe der Äste der Pfortader und im Parenchym selbst um die Vena centralis und im Zentrum der Lobuli. Im Darm akuter Katarrh der Schleimhaut in seiner gesamten Ausdehnung. Gelegentlich ulzeröse und diphterisch-membranöse Kolitiden.

Auch die von *Iwaschenzew* im Obuchow-Hospital erhobenen Befunde sind äußerst charakteristisch. Auch er nennt zu allererst die Milz und die Nieren. In der Milz fanden sich multiple kleine Infarkte und Nekrosen, in den Nieren zahlreiche punktförmige, in Eiterung übergehende Infarkte und Infiltrate. Im Darm Schwellung und Verschwärung einzelner Follikel. In einem Falle fand er Verschwärung der Peyerschen Inseln und in einem Fall eine diphtherische Ulzeration der Schleimhaut des Dickdarms. *Iwaschenzew* hält das mikroskopische Bild für so charakteristisch, daß er an der Hand desselben eine Diagnose post mortem erheben zu dürfen glaubt. Beide Beobachter fanden denselben Erreger, Prof. *Kulescha* in der Leiche, *Iwaschenzew* (allerdings erst um 1 Jahr später) im Blute von Kranken, den sie in Reinkultur züchten konnten, und den *Kulescha Bac. septicopyaemicus hominis* benannte, *Iwaschenzew* aber *Bac. paratyphi N.* Dieser Erreger gehört zur *Kolityphus*gruppe. Es handelt sich um ein kleines eigenbewegliches, gramnegatives Stäbchen, das kein Indol bildet, die Bouillon aber trübt. Milch nicht koaguliert, Traubenzucker, Mannit und Maltose vergärt und dem Bac. paratyphi B. nahesteht, sich aber von letzterem durch sein Wachstum und die spezifische Agglutination unterscheidet.

Seine Erscheinungsformen zeichnen sich durch Vielgestaltigkeit aus. Während *Iwaschenzew* 2 Formen unterscheidet, ist es *Kulescha* gelungen, 56 Stämme zu züchten, die sich allerdings nur serologisch abgrenzen lassen und bei Kaninchen und Mäusen durchgehends septikopyämische Erkrankungen hervorrufen. *Kulescha* ist es auch gelungen, den Erreger in den Geweben nachzuweisen und in den Schnitten zu färben, wobei er sehr demonstrative Bilder erhielt. Beide Beobachter fanden den Erreger im Anschluß an Fälle von Rückfallfieber. *Iwaschenzew* nimmt an, daß das Rückfallfieber das Virus des Paratyphus aktiviert, analog den Vorgängen zwischen dem unbekannten Erreger des Scharlachs und dem Streptokokkus oder denen zwischen dem Erreger der Grippe mit dem Fränkelschen Diplokokkus. *Kulescha* meint aber auf Grund des frühen Auftretens der Paratyphuserscheinungen, daß die Laus bei der Infektion mit der Spirochäte des Rückfallfiebers gleichzeitig auch den Bac. septicopyaemicus verimpft. Beim Vergleich der beim „*Paratyphus N*" erhobenen Befunde mit denen beim „*biliösen Fieber*" gewinnt die Vorstellung Raum, daß beide Erkrankungen identisch sein dürften, was auch die beiden russischen Forscher zuzugeben geneigt sind.



*Paul Neukirch* beobachtete im Jahre 1917 in Erdzindshan eine eigenartige Infektion, deren Erreger er züchtete. Dieser Erreger erwies sich dem Erreger des Paratyphus B verwandt und dem Typus *Gläser-Vollodagsens* (Bac. suipestifer) nahestehend, desgleichen auch dem Fleischgiftbazillus ähnlich. Dieser Bazillus ist mit dem *Iwaschenzew*schen identisch, hatte aber keine Beziehung zum Rückfallfieber. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind folgender Art: in einer Reihe von Fällen fand *Neukirch* Ödem, Hyperämie und tiefe, bis zur Muskularis dringende Ulzerationen im Darm, in den übrigen Organen parenchymatöse Entartung, in 3 Fällen Nierenabszesse. Die Milz fand er hyperplastisch.

Nun zu unseren Fällen. Es waren ihrer nur zwei: Die Epidemie von 1920 verlief, soweit es sich um Kinder handelte, leicht. Bei der schweren Epidemie vom Jahre 1920, wo wir viele Flüchtlinge unter den Rückfallfiebererkrankungen hatten, gab es viele Todesfälle, die allerdings nur zum Teil zur Sektion gelangten. Das beschriebene Bild ist aber in keinem außer den hier angeführten Fällen gefunden worden.

*Der erste Fall* betraf ein Mädchen im Alter von 2 Jahren und 2 Monaten, eine Tatarin aus dem Gouvernement Samara, die bei uns am 17. November abends aufgenommen wurde und am 19. November im Laufe des Tages starb.

Die Anamnese ergab nur, daß das Kind seit etwa 10 Tagen krank war, bei hoher Temperatur und dünnflüssigem Stuhl. Es wurde in einem sehr schweren Zustande eingeliefert.

*Status.* Das Mädchen ist stark abgemagert, regelmäßig entwickelt, mit schlechtem Turgor; ikterische Verfärbung der Haut, die mit Petechien besetzt ist. Am Halse findet sich eine große Anzahl kleiner weicher Drüsen. Die Zunge ist stark belegt. Der Rachen ist rein und blaß, das Herz nicht verbreitert, die Töne rein, etwas dumpf. Schwacher, regelmäßiger Puls, 120. Über beiden Lungen heller Klopfschall und weiches Atmen ohne Nebengeräusche. Die Leber tritt in der Mamillarlinie um einen Querfinger unter dem Rippenbogen hervor; die Milz ist groß und derb. Der Bauch nicht gespannt, der Stuhlgang dünn, schleimig, grün gefärbt. Keine Hirnerscheinungen.

19. 11. Am folgenden Tage sind Haut und Skleren intensiver ikterisch gefärbt. Der Puls von schwacher Füllung 110, dumpfe Herztöne. Das Kind ist sehr schwach und auffallend apathisch. Der Stuhlgang sehr häufig, dünn, schleimig, grünbräunlich gefärbt. Im Urin Eiweißprobe positiv, im Sediment nichts Pathologisches. Extremitäten kalt. Am selben Tag erfolgte der Exitus. Das Blut war ununtersucht geblieben, da die Kranke kaum 2 Tage auf der Station verbracht hatte. Im vorliegenden Falle ergab die Sektion: Mädchen von 2 Jahren, deutlich ausgesprochenen Ikterus der Hautdecken und der Schleimhäute; Kehlkopf und Lungen o. B. Herzmuskel schlaff, gelblich, Leber vergrößert, gelb. Gallenblase und Gallen-

gänge o. B. Die Nierenrinde verbreitert, leicht grau und gestreift. Die Kapsel löst sich leicht. Die Milz etwa bis zum doppelten Umfang vergrößert. Die Pulpa derb, dunkelkirschfarben, durchsetzt von gelblichen Knötchen von Mohn- bis Hanfkorngröße. Ebensolche Knötchen sind unter der Kapsel wahrnehmbar und erinnern an miliare Tuberkel. Mikroskopisch stellen sich diese Knötchen als hyperplastische malpighische Körperchen dar, bestehen aus Lymphoidenzellen und sind im Zentrum zum Teil nekrotisch. Die Kerne dieser Lymphomzellen im Zentrum der Knötchen nehmen zum Teil die Farben schlecht auf und scheinen Kariorhexis aufzuweisen. Im Zentrum dieser Knötchen finden sich oft auch Blutungen. Das Endothel der angrenzenden Gefäße erscheint hyperplastisch. Im Magen und Darm katarrhalische Erscheinungen. Die Schleimhaut des Dickdarms hyperämisch mit Schleim bedeckt, ihre lymphatischen Elemente im Zustand bedeutender Schwellung. Aus dem Darm gelang es uns, den Bac. paratyphi N. zu züchten, dessen Identität von Dr. *Malyschew* im Laboratorium von *Pr. Kulescha* festgestellt wurde, dem wir an dieser Stelle unseren besten Dank sagen.

*Fall 2.* Knabe von 4 Jahren, die Eltern Madjaren, Flüchtlinge aus Sibirien. Er gelangte am 7. 11. 1922 zur Aufnahme auf die Station. Da der Vater des Russischen kaum mächtig war, ließ sich anamnestisch nur feststellen, daß die Mutter kurze Zeit vor der Erkrankung des Kindes an unbekannter akuter Krankheit gestorben sei. Das Kind früher angeblich stets gesund. Zurzeit seit 6 Tagen krank, bei hoher Temperatur und Husten.

*Status.* Knabe, regelmäßig entwickelt, von mäßiger Ernährung, mit ikterisch verfärbter Haut. Trockene, dick belegte Zunge. Unbedeutende Schwellung der Hals-Axillar- und Inguinallymphdrüsen. Über beiden Lungen heller Klopfschall, reines Vesikuläratmen. Herzgrenzen und -töne normal. Der Leberrand tritt um einen halben Querfinger unterhalb des Rippenbogens hervor. Die Milz ist auffallend vergrößert und derb. Der Leib aufgetrieben. Keine Zerebralerscheinungen. Sensorium frei. Allgemeinzustand befriedigend. Puls 120, von guter Füllung, Temperatur 39.

Milzschwellung, Ikterus und das Fehlen von Erscheinungen in den Lungen veranlaßten uns, an Rekurrens zu denken. Im frischen Blutausstrich wurden keine Spirochäten gefunden. Blutstatus 3 800 000 Rote, Leukozyten 16 800, Hämoglobin 85 %. Leukozytäre Formel: Neutrophile Leukozyten 71 %, Lymphozyten 23 %, Eosinophile 3 %, Basophile 2 %, Übergangsformen 1 %. Nach *Arneth* starke Verschiebung nach links. I- und II-Klasse 72 %. Nach 2 Tagen fällt die Temperatur auf 37 °.

Da die Temperatur lytisch sank, waren wir veranlaßt, den Gedanken an Rekurrens aufzugeben. Das Kind matt, der Milztumor geht nicht zurück, die Milz bleibt vielmehr ebenso derb wie zuvor. In den Lungen hinten rechts oben erscheinen vereinzelte feuchte Rasselgeräusche und rauhes Atmen. Nach 6 Tagen steigt die Temperatur bis auf 39° am nächstfolgenden auf 40°; die Erscheinungen in den Lungen bleiben dieselben; es tritt noch eine geringfügige Dämpfung hinzu. Koranyi und d'Espine bleiben negativ; es fällt eine hochgradige Mattigkeit auf. Da der objektive Befund den Allgemeinzustand nicht zu erklären vermag, so wird immer an eine allgemeine Infektion gedacht. Wir nahmen uns vor, eine Blutaussaat zu machen; aus von uns unabhängigen Gründen

mußte solches aber unterbleiben. Da die Temperatur am nächsten Tage steil abfällt, taucht wiederum der Verdacht auf nicht typisch verlaufendes Rückfallfieber auf. Eine Blutuntersuchung wurde — da wir das Stadium der Apyrexie vor uns zu haben glaubten — unterlassen. Von nun an setzt eine völlig regellose Kurve ein, aus der kein Anhaltspunkt für eine Diagnose geschöpft werden kann. Die Mattigkeit des Kranken nimmt stetig und rasch zu. Es kommt zu fortschreitendem Verfall. Der Puls, von genügender Füllung und Spannnung bis zuletzt, schwankt um 116 bis 120 Schläge in der Minute. Das Bewußtsein frei. Erscheinungen an der rechten Lunge ohne Veränderung. Pirquet — negativ. Stuhl abwechselnd bald geformt, dann wieder dünnflüssig. Innerhalb der letzten 10 Tage nur mehr dünnflüssiger Stuhl 4—5 mal am Tage. Der anfangs normale Harn enthielt in den letzten Tagen Spuren von Eiweiß. Im Sediment nichts Wesentliches. Keine Erscheinungen von seiten des Hirnes und seiner Häute. Während der Krankheit des Kindes erkrankt (und, wie wir später erfahren haben, stirbt) sein Vater in einem der städtischen Hospitäler am Rückfallfieber. Nunmehr sprechen wir unseren Fall als Paratyphus N an, d. h. als jene Erkrankung, die in Petersburg von *Iwaschenzew* und *Rappoport* klinisch und von Prof. *Kulescha* anatomisch beschrieben war. Endlich hatten wir genau nach Verlauf eines Monats nach der Aufnahme des Kranken die Möglichkeit, das Serum auf seine Agglutinationsfähigkeit zu untersuchen. Es gereicht uns zur Befriedigung, wenn man sich so ausdrücken darf, daß wir positive Agglutination auf Paratyphus N erhielten. 8 Tage nach der erhaltenen positiven Reaktion starb das Kind. Der pathologisch-anatomische Befund bestätigte unsere Diagnose.

*Sektionsbefund:* Leiche eines 5 Jahre alten Knaben. Der Kehlkopf frei. In der rechten Lunge kat. Pneumonie und fibrinöse Pleuritis. Herzmuskel schlaff, graugelblich, die Milz vergrößert, durchsetzt von kleinsten und kleinen gelblichen Knötchen von Mohn- bis Hanfkorngröße, an Tuberkel erinnernd. Es handelt sich auch hier um hyperplastische malpighische Körperchen, doch ist das ganze Bild nicht so ausgeprägt, wie im ersten Fall. Nieren parenchymatös. Zwischen den Harnkanälchen erscheint das interstitielle Gewebe kleinzellig infiltriert. Die Leber hyperämisch, geschwollen. Die Leberzellen trübe mit schwer färbbarem Kern. An der Peripherie der Lobuli findet sich Fettinfiltration. Die Kapillare gedehnt. Im Verlauf der Verzweigungen der Pfortader, der Glissonschen Kapsel entsprechend, kleinzellige Infiltration. Dasselbe Bild um die Venae centrales und sonst im Gewebe der Leber.

Es ist uns nicht gelungen, die Bazillen in den Gewebsschnitten zu färben.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind in den beiden angeführten Fällen vielleicht nicht so typisch, wie die von den oben angeführten Autoren. So fanden sich keine Eiterherde in den Nieren. Dagegen hat *Kulescha* nur 1 mal eine Milz beobachtet, wie die unseren, während *Iwaschenzew* von multiplen kleinen nekrotischen Herden in der Milz spricht. Allerdings fehlt bei diesem Autor das mikroskopische Bild. Dafür entspricht aber unser Befund durchaus dem von *Griesinger*

und den übrigen Autoren beschriebenen Bilde. Ferner ist der Befund an der Leber entsprechend dem aller übrigen Beobachter, die alle von kleinzelliger Infiltration sprechen. Übrigens sind solche Lymphome auch beim Ileotyphus beschrieben. Auch das am Magen-Darm-Kanal beobachtete Bild ist typisch.

Somit sind die 2 beschriebenen Fälle sicher zum *„biliösen Fieber"* bzw. zum *Paratyphus N* zu rechnen. Solche sind aber bisher für das Kindesalter nicht veröffentlicht worden.

Anhangsweise möchten wir hervorheben, daß im Sommer 1922 noch ein Fall zur Sektion gelangte, in dem neben einer Kolitis mit unbedeutenden Ulzerationen im Dick- und Mastdarm, gleichzeitig Abszesse und Narben in beiden Nieren gefunden wurden, sowie multiple, an Tuberkel erinnernde Knötchen in der Milz. Mikroskopisch fand sich an den Nieren kleinzellige Infiltration. Es liegt nahe, auch diesen Fall als Paratyphus N anzusprechen. Es taucht nun die Frage auf, ob es sich in diesen Fällen um eine Doppelinfektion handelt oder um das Virulentwerden von Bakterien der Koligruppe, die auch sonst im Darm vorkommen, und die ihre Eigenschaften verändern unter dem Einfluß der Infektion mit den Obermeyerschen Spirochäten. Wir neigen der letzteren Auffassung zu und glauben annehmen zu dürfen, *daß es sich vielleicht um einen besonderen Kolistamm handelt, der in gewissen Gegenden heimisch ist.* Die von uns beobachteten Fälle und die tödlich verlaufenden Fälle von Rekurrenz, die an den übrigen Hospitälern Petersburgs zur Beobachtung gelangten, stammten nämlich fast sämtlich aus dem Wolgagebiet und aus Sibirien, während wir unter den zahlreichen Rekurrensfällen bei Einheimischen diese Begleiterkrankung an Paratyphus N kaum wahrgenommen haben. Der an sich gutartige Rekurrenz mit einer Sterblichkeit von nur 4 v. H. wird unter der Form des *„biliösen Fiebers"* äußerst bösartig. Die Sterblichkeit erreicht 50—70 v. H. Therapeutisch läßt sich einstweilen wenig erreichen. Wir sind auf die gewöhnliche expektative Therapie, wie beim Ileotyphus, angewiesen und müssen ausgiebig von Exzitantien Gebrauch machen.

Zum Schluß sagen wir dem Leiter der Station Herrn Privatdozent Dr. med. *Fuhrmann* unseren Dank für die Überlassung der Fälle und für die Unterstützung bei der Sichtung und Bearbeitung des Materials.

---

# Sitzung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde am 21. und 22. September 1923 in Göttingen.

Berichterstatter: *Er. Schiff* (Berlin).

In seiner Eröffnungsrede betonte der Vorsitzende *Czerny*, daß wirkliche Fortschritte in der Pädiatrie nur dann zu erzielen sind, wenn die Fragestellungen nicht durch die Laboratoriumsmethoden, sondern durch die Beobachtung am Krankenbett angeregt werden.

Die Referate betrafen das Gebiet der inneren Sekretion. *Birk* hat über Thymus, *Thomas* über die Nebennieren, *Schiff* über die Schilddrüse, *Gött* über die Hypophyse berichtet.

*Birk: Innere Sekretion der Thymusdrüse.*

Als Stätte der angeblichen inneren Sekretion der Thymusdrüse werden die epithelialen Zellen des Grundgerüstes der Drüse angesehen. Im übrigen aber liefert der anatomische Bau der Drüse keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß sie eine innersekretorische Drüse ist. Auch aus klinischen Beobachtungen (ang. Fehlen, ang. Hypoplasie, Zerstörung durch Geschwülste usw.) läßt sich kein Einblick in die Funktion gewinnen.

Die Hauptrolle spielen experimentelle Untersuchungen, die bisher allerdings ein völlig gegensätzliches Ergebnis lieferten: die einen Untersucher (*Basch, Matti, Klose*) fanden Wachstumsstörungen, rachitisartige Knochenerweichungen, nervöse Erscheinungen, tödlichen Ausgang. Die andern (*Fischl, Hart, Nordmann*) erklären den Thymusausfall dagegen für völlig belanglos. Auch der Berichterstatter schließt sich den letztgenannten Ergebnissen an. Die Knochenveränderungen hält er mit *Hart* für bedingt durch das Operationstrauma, durch Infektionen, Domestikationsschäden und individuelle Besonderheiten der Versuchstiere. Die tetanoiden Erscheinungen hängen wohl nicht so sehr mit dem Ausfall der Thymusfunktion an sich zusammen als mit einer Störung des endokrinen Gesamtgleichgewichtes, vielleicht auch mit einer Fernwirkung des Thymusausfalles auf die Epithelkörperchenfunktion.

Nur die Wachstumsverlangsamung, die von allen Autoren beobachtet, von den wenigsten aber gewürdigt wurde, dürfte als Folge des Thymusausfalles anzusehen sein. In diesem Sinne sprechen auch die Einpflanzungsversuche (*Demel*) und die Fütterungsversuche (*Gudernatsch, Romeis* u. a.). Man darf also wohl als gesichert annehmen, daß die Funktion des Thymus in der Lieferung eines das Wachstum fördernden Hormons besteht.

Die zweite Partialfunktion besteht in der Produktion eines Herz und Gefäße hypotonisierenden Inkretes (Status thymicolymph.); die dritte ist eine lymphocytoexzitatorische.

Eine ganz andere Vorstellung macht sich *Hammar* von der Leistung der Thymusdrüse: er sieht die Hassalschen Körperchen als die Träger der Funktion an. Die Funktion selbst sei eine antitoxische.

*Diskussion: Czerny* betont die Bedeutung der Ernährungsweise für die Entwicklung des lymphatischen Systems. *Mautner:* Viele pathologische Anatomen glauben nicht an Thymustod. Sie halten die große Thymusdrüse bei plötzlichen Todesfällen für normal. *Siegert, Rietschel, Kleinschmidt.*

*Thomas* (Köln): *Nebenniere.*

Die zentrale Rindenschicht des Neugeborenen degeneriert in den ersten Lebensmonaten. Ihre Stelle wird teilweise von der heranreifenden Marksubstanz eingenommen. Bei den Anenzephalen und Hemizephalen gehen diese Umbauprozesse schon in der Fötalzeit vonstatten. Das Primäre ist die Hirnmißbildung. Sind bestimmte Teile des Gehirns nicht vorhanden, so zeigt die embryonale Nebenniere kein regelrechtes Wachstum. Spätere Veränderungen des Gehirns sind ohne Einfluß. — Auch zur Entwicklung der Geschlechtsorgane bestehen ausgesprochene Beziehungen. Hypertrophie der Rinde, auch manche Hypernephrome führen meist zu einer Maskulinierung weiblicher Individuen. — Schwere Veränderungen zeigt die Rinde bei Diphtherie (Blutungen, vakuoläre Degeneration), auch bei Scharlach und septischen Infektionen (Entzündl. Ödem, Endothelwucherung). — Was das Cholesterin anlangt, so wird das Krylorsche Stapelungsexperiment durch die Graviditätsnebenniere auch für den Menschen verifiziert. Die entgiftende Wirkung der Cholesterinester ist vorläufig noch nicht näher erklärbar. Wenn auch bei länger dauernden septischen Prozessen der Cholesteringehalt vermindert ist, so ist er bei Inanition doch eher vermehrt durch Freiwerden von Cholesterin aus den Fettdepots. Einfache Anhäufung von Cholesterin im Blut und in der Nebenniere kann nicht resistenzerhöhend wirken. Beträchtlich sind die Nebennierenveränderungen bei Avitaminosen. Neben der Nebenniere kann auch die Thymus usw. Cholesterin speichern. Die Rolle der nicht doppelbrechenden Lipoide ist zu starr aufgefaßt worden. Wahrscheinlich gehen in der Nebenniere ständig Umwandlungen im Cholesterin usw. vor sich. — Darstellung der Ergebnisse über den Adrenalingehalt des Organs unter verschiedenen Umständen. Der Begriff der Nebenniereninsuffizienz wurde hauptsächlich angewandt auf die Blutungen der Neugeborenen, auf die Veränderungen bei Infektionskrankheiten, auf die im Kindesalter seltene Addisonsche Krankheit, auf die chronische Insuffizienz, welche zu Schwund des Fettpolsters, des Haarkleides und Greisenhaftigkeit führt (Progeria). Nebennierenblutungen beim Neugeborenen erheblichen Grades können zum Tode führen, sind klinisch aber nicht mit Sicherheit festzustellen. Dies gelingt leichter bei denen nach den ersten Lebensmonaten, plötzliche Erkrankung, manchmal unter Krämpfen, hohe Temperatur, Zyanose, Purpuraausschlag am ganzen Körper, Exitus spätestens nach 24 Stunden. — Stammesgeschichtlich wie entwicklungsgeschichtlich besteht eine Tendenz zur Entstehung der einheitlichen Nebenniere. Die Marksubstanz ist in vieler Beziehung von den außerhalb des Organs gelegenen Abschnitten des chromaffinen Systems verschieden. Neuerdings hat die Auffassung von der einheitlichen Nebenniere beim Menschen sehr an Boden gewonnen. Die Bildung der einheitlichen Nebenniere, welche durch die außerhalb des Organs liegenden selbständigen Teile höchstens hinsichtlich der Rinde vertreten werden kann, vollzieht sich in den ersten Lebensmonaten. In welcher Richtung sich die Bildung der einheitlichen Nebenniere physiologisch und klinisch dokumentiert, bleibt künftiger Forschung vorbehalten. Diese wird stets *beide* Teile des Organs sowie deren Produkte zu untersuchen haben.

*Diskussion: Aron* weist auf die Abhängigkeit des Nebennierengewichtes von der Vitaminzufuhr hin.

*Er. Schiff* (Berlin): *Die Schilddrüse.*

*Sch.* bespricht die Schilddrüsenerkrankungen in zwei Gruppen, je nachdem, ob im klinischen Bilde eine gestörte Schilddrüsentätigkeit nachweisbar ist oder nicht. Zunächst wird kurz die Entwicklung der Schilddrüsenfunktion erörtert, und die Unwirksamkeit der kolloid- und jodfreien Schilddrüse im Froschlarvenversuch erwähnt. Ferner wird die Frage besprochen, ob das Kind mit der Muttermilch Schilddrüsenhormon zugeführt bekommt oder nicht. —

Die wichtigste Rolle spielt beim Kinde die Athyreose, die klinisch unter dem Bilde des Myxödems in Erscheinung tritt. Ob es sich hierbei wirklich um eine Hemmungsmißbildung, um ein Fehlen der Schilddrüsenanlage handelt (*Pineles*), ist nicht mit Sicherheit zu beantworten, zumal nach *Siegert* eine restlose Involution der Schilddrüse vor wie nach der Geburt eintreten kann. Ob ein Myxödem angeboren oder erworben ist, kann mit großer Wahrscheinlichkeit röntgenologisch entschieden werden. Ref. bespricht dann die Beeinflussung der Wachstumsvorgänge durch die Schilddrüse und hebt ganz besonders die Störung des Knochenwachstums hervor, die dazu führt, daß angeborenes Myxödem und Rachitis nicht nebeneinander vorkommen. Der Ausfall der Schilddrüsentätigkeit beeinflußt auch das Nervensystem. Ein anatomisches Korrelat dieser zerebralen Erscheinungen ist bisher nicht gefunden worden. Auch das vegetative Nervensystem wird in Mitleidenschaft gezogen. Die Ansprechbarkeit des Sympathikus nimmt bei Fortfall der Schilddrüsentätigkeit ab. Hierauf sind die gesteigerte Zuckertoleranz und die fehlende Adrenalinglykosurie in manchen Fällen von Athyreose zurückzuführen, vielleicht auch die Muskelhypotonie und das große schlaffe Myxödemherz. Ref. bespricht weiter die Hypothermie und die Blutbeschaffenheit bei der experimentellen Hypothyreose und beim Myxödem des Kindes sowie die Stoffwechselwirkungen des Schilddrüsenhormons. Er berichtet über eigene Versuche, die ergaben, daß die per os zugeführte Schilddrüsensubstanz beim Säugling im Gegensatz zum Erwachsenen den Stoffwechsel assimilatorisch beeinflußt. Es werden dann die Veränderungen der anderen inkretorischen Drüsen beim Myxödem besprochen.

Vom endemischen Kropf gibt Ref. zu, daß eine Beteiligung der Schilddrüse am Krankheitsbilde vorliegt; pathogenetisch sind aber endemischer und sporadischer Kretinismus scharf zu trennen.

Hypothyreosen, abortive Formen des Myxödems sind beim Kinde selten. In vielen Fällen, wo die klinische Untersuchung an einen solchen Zustand denken läßt, ist der objektive Beweis nicht zu erbringen. In diagnostischer Hinsicht legt Ref. auf die Progredienz der Erscheinungen den größten Wert.

Basedow ist beim Kinde sehr selten. Ob das Basedovoid häufiger vorkommt, ist nicht erwiesen. Die von *Wieland* angegebenen diagnostischen Kriterien werden abgelehnt.

Ohne nachweisbare Sekretionsstörung verlaufen die benignen Strumen, die seit dem Kriege häufiger als vorher zu beobachten sind. Kurz berührt werden die ac. und chron. Thyreoiditis.

Für die objektive Entscheidung, ob Hypo- oder Hyperfunktion der Schilddrüse vorliegt, scheint die Bestimmung des Grundumsatzes die größte Be-

deutung zu haben. Bei Hypothyreosen kann auch das E. K. G. herangezogen werden.

Therapeutisch wird Schilddrüsensubstanz verwandt bei Nephrosen mit wechselndem Erfolg. Nie konnte Ref. das Ödem spasmophiler Kinder durch Thyreoidin beseitigen. Auch zur Bekämpfung der Fettsucht kann Thyreoidin angewandt werden. Die Frage aber, ob es eine thyreogene Fettsucht gibt, ist nach dem Referenten unentschieden. Bei Anämien hat *Sch.* keine Besserung durch Thyreoidin gesehen. Gut sind die Erfolge bei den benignen Strumen, wenn sie auch meist nicht vollständig verschwinden. Bei der Behandlung des Myxödems mahnt Ref. zur Vorsicht. Wenn auch nur selten, so können doch bei der spezifischen Therapie des Säuglingsmyxödems unaufhaltsame Gewichtstürze auftreten. Bei der Athyreose sind auch trotz der spezifischen Therapie die Erfolge nur recht mäßig. Auch bei dauernder Zufuhr von Thyreoidin geht die Besserung nur bis zu einer gewissen Grenze. Nach einer bestimmten Zeit zeigt sich weder im Wachstum noch in der geistigen Entwicklung des Kindes ein weiterer Fortschritt.

*Diskussion: Siegert:* Jod findet sich schon in der Neugeborenen-Schilddrüse; der rapide Verlauf beim kindlichem Myxödem erklärt sich aus dem Schilddrüsenmangel von der Geburt an. Gehirnveränderungen bei Myxödem liegen wahrscheinlich nicht vor. *Thomas:* Schon beim frühgeborenen Kinde enthält die Schilddrüse häufig Jod; beim Neugeborenen ist sie immer jodhaltig. Die Resistenz des Athyreotikers ist Infekten gegenüber herabgesetzt. Die Winterschilddrüse enthält weniger Jod als die Sommerschilddrüse. Vielleicht bestehen Beziehungen zu den Vitaminen. *Göppert:* Beim Myxödem wird auch durch die Schilddrüsenbehandlung nie eine vollkommene Heilung erzielt. *Opitz:* Nach Thyreoglandolinjektionen zeigt sich in manchen Fällen ein vorübergehendes Ansteigen der Erythrozytenzahlen. *Czerny:* Fettsucht jeder Art ist diätetisch zu beeinflussen. Auch beim Myxödem sind die Hauterscheinungen durch die Ernährung, ohne Organtherapie zum Schwinden zu bringen. Auch Athyreotiker können erzogen werden. Keine spezifische Therapie vermag die geistige Rückständigkeit dieser Kinder zu beheben. *Tetzner:* Gute Erfolge mit Jod in minimalen Dosen bei der Kropfbehandlung.

*Gött: Die Hypophyse.*

Die verschiedenen Anteile der Hypophyse bilden unabhängig voneinander verschiedene Sekrete von verschiedener Wirkungsweise und können anscheinend unabhängig voneinander erkranken. Das Sekret oder die Sekrete des Vorderlappens gelangen nach *Biedl* unmittelbar ins Blut, das des Zwischenlappens nach Aktivierung im Hinterlappen in die Hirnsubstanz oder in den Liquor.

Während dem Extrakt des Vorderlappens keine Wirkung auf das vegetative Nervensystem zukommt, besitzt das aus verschiedenen Stoffen zusammengesetzte Sekret des Zwischenlappens ausgedehnte, bekanntlich auch therapeutisch ausgenützte Wirksamkeit (Einfluß auf Gefäß-, Uterus-, Darm- und Bronchialmuskulatur).

Der Vorderlappen ist eine der wichtigsten Wachstumsdrüsen; krankhafte Störung seiner Tätigkeit wird daher gerade beim wachsenden Individuum, beim Kind, zu den Erscheinungen gestörten Wachstums führen müssen. Sein Ausfall hat *Zwergwuchs* oder *Ateleiosis* zur Folge; bei ersterer bleibt nur die körperliche, bei letzterer auch die geistige Entwicklung stehen. Der

hypophysäre Zwergwuchs ist von anderen Formen der Nanosomie (der primordialen, hypothyreotischen, kretinistischen) wohl abtrennbar; ob es tunlich ist, mit *Biedl* die Bezeichnung Ateleiosis, die von *Gilford* für eine allgemein hypoplastische, nicht endokrin verursachte Entwicklungsstörung geschaffen wurde, auch für die endokrin bedingte hypophysäre Rückständigkeit zu gebrauchen, mag dahingestellt bleiben. Zwergwuchs und Ateleiosis hypophysärer Genese sind durch Verabreichung von Vorderlappenextrakten sehr auffällig zu bessern.

Überproduktion von Vorderlappensekret (bei Adenomen des Vorderlappens) führt zum *Riesenwuchs*, der auch beim Kind nicht selten mit akromegalieähnlicher Vergrößerung der Extremitätenenden vergesellschaftet ist. Echte Akromegalie mit den charakteristischen Weichteilverdickungen, Periostauflagerungen und Bindegewebswucherungen ist bisher nur einmal beim Kind mit Sicherheit nachgewiesen (Fall von *Schultze* und *Fischer)*; offenbar gestatten die dem Kindesalter eigenen Wachstumstendenzen die enormen Weichteilverdickungen der *Pierre-Marie*schen Akromegalie nicht, — oder es kommt beim Kind so gut wie nie zur Entwicklung solcher Adenome des Vorderlappens, die Akromegalie zur Folge haben.

Hypophysärer Riesenwuchs dürfte ebenso wie der pituitäre Zwergwuchs kaum angeboren vorkommen; gekennzeichnet ist er durch eventuelle Zeichen eines Hypophysentumors, Sellaveränderungen im Röntgenbild oder spätere Kombination mit akromegalen Erscheinungen.

Die *Adipositas*, die sich beim hypophysären Zwergwuchs wie in dem erwähnten Akromegaliefalle finden kann bzw. fand, kann auch ohne Wachstumsstörungen für sich allein oder zusammen mit Genitalatrophie oder Diabetes insipidus vorkommen. Sie hängt von Stoffwechselstörungen ab, die durch Funktionsausfall gewisser Hypophysenanteile — wie *Biedl* und viele andere vermuten, des Zwischenlappens — verursacht sind. Sie ist durch auffallende Lokalisation der Fettmassen an Bauch, mons veneris, Gesäß usw. ausgezeichnet. Wie Experiment und Klinik lehren, kann ebenso lokalisierte Adipositas mit und ohne Genitalatrophie und Diabetes insipidus aber auch durch Läsion des Zwischenhirns bei intakter Hypophyse entstehen; daher faßt man heute Hypophysen-Zwischen- und -Hinterlappen und die vegetativen Zentren am Boden des Zwischenhirns als eine funktionelle Einheit auf und unterscheidet nicht nur bei der mit Genitalatrophie kombinierten Fettsucht (= Dystrophia adiposogenitalis oder *Fröhlich*sche Krankheit), sondern auch bei der isolierten hypophysäre und zerebrale Formen. Fettsucht bei Tumor des Zwischenhirns oder bei Hydrozephalus dürfte ebenso wie die nach epidemischer Enzephalitis auftretende und die jüngst von *Biedl* beschriebene Form als zerebral aufzufassen sein; Fettsucht bei Lues kann ebensowohl auf spezifischer Hypophysitis wie auf Gehirnerkrankung beruhen; Adipositas bei Hypophysentumor oder hypophysärem Zwergwuchs ist als hypophysär anzusprechen.

Nach Stoffwechseluntersuchungen von *Kestner*, *Plaut* u. a. ist der Grundumsatz bei solcher Adipositas nicht, wohl aber die „spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung" herabgesetzt. Mit *Plaut* hierin eine Folge des Ausfalls von Hypophysenhormonen zu sehen, besteht keine zwingende Notwendigkeit. *Plaut* konnte durch Hypophysenvorderlappenzufuhr bei solcher Adipositas die herabgesetzte spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung deutlich

erhöhen; das spricht nicht im Sinne einer ursächlichen Bedeutung des Zwischenlappens für die Entstehung der Dystrophia adiposogenitalis; da auch die anatomischen Befunde bei diesem Zustand keineswegs eindeutig auf den Zwischenlappen hinweisen, so ist vorerst noch eine gewisse Zurückhaltung bezüglich der Pathogenese der Fettsucht empfehlenswert.

Über das Zusammenspiel der Hypophyse mit den anderen endokrinen Drüsen sind manche Einzelheiten bekannt; die Formel, die die Einzelheiten miteinander verbindet, ist noch nicht gefunden.

*Diskussion: Kleinschmidt:* Normaler Grundumsatz bei Dystrophia adiposogenitalis; spezifisch-dynamische Nahrungswirkung z. T. herabgesetzt. Thyreoidea- und Hypophysenvorderlappenextrakte haben keinen Einfluß auf die Fettsucht. *Siegert* weist auf die Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophyse hin. Thyreodektomie führt zu Hypophysentumor.

*Opitz* (Breslau): *Klinische und experimentelle Beweise für die Lebensfähigkeit transfundierter körperfremder Erythrozyten.*

Die günstige Wirkung der Bluttransfusionen bei kindlichen Anämien wird als Substitutionstherapie aufgefaßt. Die transplantierten, körperfremden Erythrozyten bleiben also als solche lebensfähig und funktionstüchtig. Diese Ansicht steht im Gegensatz zu der allgemeinen Anschauung, nach der die übertragenen Erythrozyten zugrundegehend nur Reiz- und Baustoffe für Neubildung lieferten. Für die Auffassung des Vortragenden sprechen folgende Tatsachen:

1. Die zugeführten Erythrozyten treten genau zahlenmäßig wieder in Erscheinung und bleiben bei täglichen Zählungen für die Folgezeit nachweisbar.

2. Die Normoblasten schwinden nach den Transfusionen sehr schnell aus dem Blutbild.

3. Bei einem wirklich nachweisbaren Erythrozytenabbau nach Transfusionen erfolgt keine dementsprechende Neubildung trotz Anwesenheit großer Mengen von Bausteinen.

4. Im Tierversuch hat die Injektion von hämolysiertem Blut einen ganz anderen Effekt als die Injektion von gleichen Mengen unveränderten Zitratblutes.

5. Die Kurven des Blut- und Urinharnstoffes nach Injektion von Gesamtblut verhalten sich ebenso wie die Kurven nach Injektion erythrozytenfreien Plasmas; dagegen zeigt sich bei Erythrozytenzerfall (Hämolyse) ein erheblicher Anstieg der Kurven. Die niedrigsten Werte erhält man nach Zufuhr gewaschener Erythrozyten.

*Diskussion: L. F. Meyer:* Gute Erfahrungen mit der Bluttransfusion. Wirkungsvoll ist auch die intraperitoneale Infusion von Zitratblut. Sie wird sehr rasch resorbiert. *Göbel:* Auch väterliches Blut kann gelegentlich hämolytisch wirken. Der Hämolyseversuch ist also immer anzustellen.

*Mautner* (Wien): *Die Innervation der Venensperre in der Leber.*

Der von *Mautner* und *Pick* entdeckte Sperrmechanismus in den Lebervenen hat für die Physiologie und Pathologie große Wichtigkeit erlangt. Es soll nun die Frage entschieden werden, ob diese Sperre nervös versorgt ist. Schon nach den vorliegenden Untersuchungen war anzunehmen, daß der Vagus die Sperre verschließt, der Sympathikus öffnet. Denn der anaphylaktische

Schock, bei dem die Sperre geschlossen ist, läßt sich nach *Biedl* und *Kraus* durch Atropin unterdrücken und ist auch nach *Arnoldi* und *Leschke* vagal bedingt. Der Lymphfluß, nach *Lamson* und *Roca* direkt von der Sperre abhängig, sistiert nach *Burton-Opitz* nach Reizung des Sympathikus; Verteilungsleukopenie tritt nach Durchschneiden des Sympathikus (*Büchel* und *Spitta*) ebenso auf wie bei Verschluß der Sperre (*Cori* und *Mautner*).

Die Richtigkeit dieser Argumentation ergab sich aus Tierversuchen (Leberonkometer) an Hunden, Katzen, Kaninchen, bei denen die Sperre durch Anlegen einer Klemme an der Arteria pulmonalis geprüft wurde. Ist die Sperre offen, so setzt sich die Stauung vom rechten Herzen auf die Leber fort. Bei geschlossener Sperre bleibt das Lebervolumen unverändert.

Vagusreizung sperrt nun bei Hund und Katze die venöse Verbindung von der Leber zum Herzen, nicht aber beim Kaninchen, dem eben nach allen Untersuchungen die Sperre fehlt.

Adrenalin öffnet den durch Histamin veranlaßten Verschluß. Im Analogieschluß ist anzunehmen, daß auch die Venen in der Peripherie prinzipiell ebenso funktionieren und durch Kontraktion Kapillarerweiterung veranlassen. Die Weite der Kapillaren ist vorwiegend vom Verhältnis der Weite der zu- und abführenden Gefäße abhängig.

*Diskussion: Ebbecke:* Auch Kapillarkontraktion kann zu Leberschwellung führen. Annahme einer Venensperre ist überflüssig. Aus dem Sympathikus kommen sowohl Veno- als Arteriokonstriktoren. Venenstreifen kontrahieren sich bei Adrenalineinwirkung ebenso wie Arterienstreifen. *Czerny* hält es für möglich, daß *Mautners* Versuche auch praktische Bedeutung für die Behandlung der Leberschwellung gewinnen können. Muß die alte Lehre, daß die Sperre zwischen Herz und Leber im Zwerchfell zu suchen sei, nun fallen?

*Schlußwort:* Der Ansicht von *Ebbecke*, daß die Kapillaren, auch in der Leber, sich aktiv erweitern und nicht durch Stauung vor den verengten Venen, stehen Versuche von *Baylíß* und *Starling* gegenüber, die in der durch Histamin maximal erweiterten Vena portae Druckanstieg fanden. Bei aktiver Erweiterung der Kapillaren müßte der Druck abfallen. Neuerlich wurde die Sperrvorrichtung in den Venen von *Inchley* (Brit. med. journ. 21. 4. 1903) in verschiedenen Organen durch Versuche festgestellt, bei denen bei unterbundener Arterie von den Venen her durchspült und die aus Skarifikationen abfließende Menge der Flüssigkeit gemessen wird. Auf Histaminzusatz sistiert der Abfluß, weil die Venen sich kontrahieren. *Rominger* führt jüngst auch Einwände auf Grund kapillarmikroskopischer Beobachtungen gegen die Ansicht an, daß Adrenalin die Venen kontrahiert. Irrtümlicherweise spricht er diese Meinung *Pick* und *Mautner* zu. An der Existenz der Venensperre ist seit dem anatomischen Nachweis von *Arey* und *Simmonds* nicht mehr zu zweifeln.

*Stransky* (Wien): *Bedeutung der Milch für die Bakterienbesiedlung des Dünndarmes.*

Milchgefütterte Kaninchen zeigen in allen Darmabschnitten einen positiven Colibefund, während bei Grünfutter der Darm meist steril ist. Die endogene Infektion ist auch bei vitaminarm gefütterten Tieren nachweisbar. Sie ist also ein Zeichen der Resistenzabnahme des Organismus.

*Diskussion: Bessau* fragt, ob experimentelle Beweise für bakterizide Kräfte im Dünndarm vorliegen. Die Keimarmut des Dünndarms beruht auf der Vitalität der Dünndarmzelle; normale Sekretion, Resorption und Motilität ist ihre notwendige Voraussetzung. *Adam:* Im Dünndarm finden sich normalerweise keine Coli, sondern Bacterium lactis aerogenes. Bei Intoxikation dagegen findet man echte Colibakterien. Normale Darmfunktion und Alkalinität des Dünndarms sind die Ursachen seiner Keimarmut. *Stransky:* Schlußwort: Trotz normaler Sekretion, Resorption und Motilität finden sich bei jungen normalen Hunden immer Bakterien in allen Darmabschnitten. Der Beweis für die Bakterizidenkräfte des Dünndarms wird in Aussicht gestellt.

*E. Freudenberg: Über den Innervationsmodus der Tetaniespasmen.*

Beim erwachsenen Menschen tritt das spastische Stadium der Atmungstetanie auch dann ein, wenn die spinal-motorische Innervation durch endoneurale Injektion von Novokain ausgeschaltet ist (*Behrendt-Freudenberg, Dittler-Freudenberg*). Nervendurchschneidung beim Hunde hemmt das Auftreten tetanoider Spasmen im zugehörigen Gebiete, wie zahlreiche Autoren fanden. Neue Versuche mit *Läwen* (Marburg) mittels der Methode der Phosphattetanie ergaben, daß Novokaininjektion in die Nerven beim Hunde im Gegensatz zum Menschen die Fähigkeit aufhebt, Tetaniespasmen zu entwickeln. Dieser auffällige Unterschied zwischen Mensch und Hund wird unter Ausschluß anderer Momente auf verschiedene Kokainempfindlichkeit der Tonusfasern bezogen. Der Versuch, bei Hunden oder Menschen extraneurale Tonusfasern in den periarteriellen Geflechten nachzuweisen, verlief negativ. Der „Trousseau" kommt nicht zustande durch Einwirkung auf die Gefäße; er ist auch kein Reflex (*Freudenberg-Behrendt*), sondern er entsteht durch Reizung der im gemischten Spinalnerven laufenden Tonusfasern.

*Diskussion: Czerny, Freudenberg, Bessau:* Wie erklärt sich die Selbstheilung der Tetanie durch eklamptische Krämpfe? *Freudenberg:* Krämpfe machen Azidose, darum heben sie die elektrische Übererregbarkeit auf. *Bessau:* Neue eklamptische Krämpfe können ohne vorausgehende Zeichen der Übererregbarkeit auftreten. *Freudenberg.*

*Tetzner* (Wien): *Beiträge zum Tetanieproblem.*

Bei hyperventilierten Hunden steigt die Nervenerregbarkeit. Wird Salzsäure zugleich infundiert, so sinkt sie wieder. Einatmung von 8% Kohlensäure bedingt ein Sinken der Erregbarkeit. Infusion von Natriumbikarbonat führt zu einem Ansteigen der Erregbarkeit, das durch erneute Kohlensäureeinatmung kaum beeinflußt wird. Daraus geht hervor, daß auch die Atmungstetanie wahrscheinlich von der Alkalose und nicht vom Kohlensäureverlust als solchem hervorgerufen wird. Verabreichung von Natriumbikarbonat an Kinder in Dosen, die eine wahre Alkalose herbeiführen, führt in einigen Fällen zur Steigerung der mechanischen und elektrischen Erregbarkeit, nie aber zu Spasmen oder zum Trousseau. Anemisierende Umschnürungen des Armes mit einer elastischen Binde führt manchmal zur Steigerung der elektrischen Erregbarkeit und zum Auftreten des Ulnarisphänomens. Es ist möglich, daß der Trousseau dadurch entsteht, daß diese Erregbarkeitssteigerung sich zu der durch die Tetanie erzeugten addiert, wodurch ein kritischer Punkt überschritten wird.

*Diskussion: Freudenberg* glaubt, daß der Trousseau auf die Erregbarkeitssteigerung durch die Anemisierung beruht. Bei Hunden wurde die Arterie freigelegt und nach Phosphatinjektion Trousseau ausgelöst. Druck auf den Nerven war dabei wirksam, während Druck auf die Arterie sich als unwirksam erwies. Die Anemisierung spielt keine ausschlaggebende Rolle. *Tetzner:* Schon bei lockerer Umschnürung des Armes ohne Anemisierung schwindet die Erregbarkeitssteigerung.

*Usener* (Dessau): *Zur Kenntnis des vegetativen Nervensystems.*

Die pharmakologische Prüfung ist diagnostisch nicht brauchbar. Der vegetative Tonus ist zentral bedingt.

*Beck, Otto* (Tübingen): ***Vergleich einer Stillstatistik aus dem Jahre 1875 mit einer solchen aus dem Jahre 1922.***

Der von *Camerer* im Jahre 1875 aufgenommenen Stillstatistik des württembergischen Oberamts Riedlingen wird eine solche desselben Oberamts aus dem Jahre 1922 gegenübergestellt. Während damals von 18 Ortschaften nur in 4 in 50—62 % der Fälle gestillt wurde und der Prozentsatz des Stillens bis auf 13 % herunterging, werden jetzt in 8 Ortschaften sämtliche Kinder wenigstens eine Zeitlang gestillt. Das schlechteste Ergebnis ist heute dasselbe, wie es 1875 das beste war. Heute werden nur noch 12 % der Kinder nicht mehr gestillt gegenüber von 67 % damals. Damit geht parallel eine Besserung der Gesamtsterblichkeit, die heute im ersten Lebensjahr nur noch 10 % beträgt gegenüber 33 % damals. Die Ursache für diese Besserung des Stillwillens wird einerseits in der jetzt zwangsmäßigen Ausbildung der Ärzte in Kinderheilkunde, andererseits darin gesucht, daß vor allem die Hebammen jetzt in den entsprechenden ausbildenden Anstalten dahingehend erzogen werden, die Kinder gewissermaßen automatisch anzulegen. Einen gewissen Einfluß hat daneben wohl auch noch der heute auf das Selbststillen eingestellte Geist der Zeit, vielleicht auch die Gewöhnung an das Selbststillen durch die Stillprämien während des Krieges.

*Diskussion: Göppert, Erna Schloßmann, Stransky:* Erfolg der Stillprämie. *Weiß* führt die Hebung des Stillwillens auf die Reichswochenhilfe zurück. *Birk, Falkenheim:* Kuhmilchmangel als Ursache der Stillbesserung. *Mautner, Beck, Kochmann.*

*Kurt Scheer* und *Adolf Salomon* (Frankfurt a. M.): *Wirkungsweise und Erfolge der Salzsäuremilch bei Tetanie.* (Vortragender: *Salomon.*)

An Hand von Kurven wird der prompte, der Kalziumwirkung überlegene Erfolg der Salzsäuremilch selbst bei den *schwersten* Fällen der Tetanie veranschaulicht. Besonders wirksam zeigte sich hierbei eine HCl-Milch von der Zusammensetzung:

600 g Vollmilch,
400 g n/10-HCl,
mit 5 % Zuckerzusatz.

Die Wirkung beruht anscheinend auf der starken Phosphatausscheidung durch die Nieren, wie dies an dem Stoffwechselversuch und aus einigen Fällen mit enormer Erhöhung des säurelöslichen Phosphats im Serum hervorzugehen scheint. In diesen Fällen, die besonders schweren klinischen Verlauf zeigten, war der Lipoidphosphor ungemein niedrig.

Es wird auf die Konstanz des Verhältnisses $\frac{\text{Säurelösl. Phosphat}}{\text{Lipoid. Phosphat}}$ hingewiesen, das normalerweise 0,56 beträgt, bei Tetanie erhöht, bei Rachitis erniedrigt ist. Während der HCl-Milch-Behandlung sinkt der Wert für den säurelöslichen Phosphat schnell zur Norm.

*Diskussion: Blühdorn* hält das Anwendungsgebiet der HCl-Milch für beschränkt, da man nicht jedem Kind 1 l dieser Milch geben kann. *Müller* erwidert, man könne HCl-Milch auch in konzentrierter Form geben. *Czerny* zweifelt an der Überlegenheit der neuen Tetaniebehandlung über die alte. *Göppert* bestreitet die rasche Wirksamkeit der modernen Heilmethoden. *Stolte* sah oft Mißerfolge von der Salzsäuremilch. *Ibrahim:* Trotz der neuen Therapie gibt es immer noch Todesfälle an Tetanie.

*Müller* (Frankfurt): *Zur Methodik und Bedeutung der Magenfunktionsprüfung.*

Kritik der Motilitätsprüfung des Säuglingsmagens mittels röntgenologischer Bestimmung der Verweildauer. Empfehlung einer einheitlichen Methode der Sekretionsprüfung.

*Diskussion: Czerny:* Solche Versuche hatte er bereits bei *Epstein* in Prag angestellt. *Rosenbaum:* Eine vollständige Ausheberung des Magens ist nicht möglich. *Göppert:* Bei chronischen Ernährungsstörungen hat die Magenfunktionsprüfung eine Bedeutung.

*Landau* (Berlin): *Über das Verhalten der Serumsalze bei Gewichtsschwankungen verschiedener Genese.*

Die Kationen (Na, K, Ca) im Serum ernährungsgestörter Kinder einerseits, hydrolabiler andererseits zeigen ein sehr charakteristisches Verhalten. Bei Intoxikationen findet sich eine der Bluteindickung (Gesamt-N-Bestimmung) entsprechende Erhöhung *nur* in den *Na*-Werten, während der K-Spiegel eher leicht erniedrigt, der Ca-Spiegel unwesentlich erhöht gegen die Norm liegt. Ähnliche Befunde bieten schwere akute Dyspepsien; nur sind bei diesen die Abweichungen von der Norm geringer. Gewichtsstürze infolge Ernährungsstörungen gehen also einher mit mehr oder minder starker Eindickung des Blutes und Verschiebung der Korrelation der Serumkationen.

Bei hydrolabiler Konstitution findet sich bei Gewichtsstürzen eine gleichmäßige Verminderung aller Kationen wie auch des Eiweißgehaltes im Serum. Es besteht also eine Hydrämie. Die Vermutung, daß bei den Verschiebungen im Wasserhaushalt es sich nicht um Lösungswasser, sondern um Quellungswasser handelt, scheint sich insofern zu bestätigen, als bei diesen Kindern in den meisten Fällen auch die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit des Serums wesentlich vermehrt ist.

*Franz v. Torday* (Budapest): *Infektionsverhütung in Anstalten mit spezifischen und unspezifischen Schutzimpfungen.*

Vortragender versuchte an der Sammelabteilung des Budapester staatlichen Kinderasyls die unvermeidlichen, allzu häufig eingeschleppten Seuchen durch unspezifische Schutzimpfungen zu verhindern. Es wurden in nahezu 1000 Fällen die verschiedenen animalen Seren, Milch usw. in 5—10-ccm-Einzeldosen eingespritzt. Der Versuch, durch unspezifische Schutzimpfungen die schlechten sanitären Verhältnisse der Abteilung zu sanieren, das Ein-

schleppen von Infektionskrankheiten hintanzuhalten, der Verbreitung von Infektionskrankheiten Schranken zu setzen, ist gänzlich mißlungen.

Von den spezifischen Schutzimpfungen sprechend, will Vortragender das Masern-Rekonvaleszentenserum ausschließlich zur Abwehr der die Kinderspitäler, Säuglingsheime usw. bedrohenden Maserngefahr verwenden lassen. Für das tägliche Leben, für die Privatpraxis, wo wegen ausschlaggebenden Gründen ein Schutz der Kinder gegen Masern notwendig erscheint, empfiehlt er Schutzimpfungen mit nicht sicher spezifischen Stoffen (Milch, Blut gemaserter oder ungemaserter Mutter- oder Normaltierseren) vorzunehmen. Die Erfolge bei den Schutzimpfungen gegen die anderen Infektionskrankheiten (Diphtherie, Windpocken, Keuchhusten) verstärkten ihn in seiner Überzeugung, daß zur Bekämpfung der Seuchen, Hausepidemien, in Säuglings- und Kinderanstalten, überall ,wo kein Isolierboxsystem vorhanden ist, aber auch dann, wenn Masern bereits eingeschleppt wurden, namentlich aber in Kinderanstalten mit größeren gemeinschaftlichen Sälen, mit hohen, ja überbelegtem Stand sollen konsequente systematische Schutzimpfungen, womöglich mit spezifischem Impfstoff, nötigenfalls mit nicht sicher spezifischem Impfstoff gegen die einzelnen eingeschleppten Infektionskrankheiten vorgenommen werden; durch dieses Verhütungsverfahren kann nicht nur die Morbidität, sondern besonders die Mortalität der Anstalten bedeutend verbessert und ihre ungestörte Tätigkeit gewissermaßen gesichert werden.

*Diskussion: Schloßmann:* Masernimmunisierung gewährt keine unbedingte Sicherheit. Trotz der Immunisierung langdauernde Masernepidemie in Düsseldorf. *Ibrahim* berichtet über gute Erfolge mit Masern- und über geringe Erfolge mit Varizellen-Rekonvaleszentenserum. Die Varizellen-Schutzimpfung geht nicht immer an und schützt nicht immer, wenn sie angegangen ist. *Rietschel* wünscht einheitliche Herstellung des Rekonvaleszentenserums. *Kleinschmidt* sah deutliche Abschwächung der Masern durch Erwachsenenserum. *Bogen* erzielte mit Erwachsenenserum bei der Pertussisimmunisierung gewisse Erfolge. *Birk* bestreitet ebenso wie *Stark* die Wirksamkeit des Pertussisrekonvaleszentenserums.

*A. Adam: Über den Wert der Diastasebestimmung im Harn für die Beurteilung der Rachitis.*

Die Rachitis ist nicht nur eine Knochenerkrankung, sondern eine den ganzen Organismus betreffende, besonders geartete Dystrophie. Bei Analyse der Dystrophie kann auf eine Anomalie der Funktionen gefahndet werden, welche die Auf- bzw. Abbauvorgänge in den Zellen beherrschen, der fermentativen Prozesse. Er läßt sich nachweisen (Methode s. Klin. Wochenschr. 33, 1923), daß der rachitische Säugling in Harn und Stuhl mehr Diastase ausscheidet als das gesunde Kind gleichen Alters. Die ausgeschiedene Menge ist etwa proportional der Schwere der Knochenveränderungen. Mit der Heilung nimmt die Ausscheidung ab. Im Blute bleibt der Diastasespiegel nahezu normal. Trypsin- und Lipaseausscheidung gehen nicht parallel. Es handelt sich nicht um eine Alterserscheinung, obwohl Rachitiker im zweiten Halbjahre durchschnittlich höhere Werte haben und das ältere Kind normaliter mehr ausscheidet. Auch Brustkinder mit Rachitis verhalten sich in gleicher Weise. Gegenüber den Blutphosphatwerten entspricht die Diastaseausscheidung mehr dem klinischen Bilde. Der Phosphatgehalt wird früher normal, als die Heilung erfolgt. Die Diastase geht der Heilung parallel. Bei Weich-

schädel fand sich keine Vermehrung; es handelt sich also wohl um eine andere Störung des Knochenwachstums. Bei Tetanie ist die Diastaseausscheidung ebenfalls erhöht. Es besteht also in dieser Beziehung die gleiche Stoffwechselstörung wie bei Rachitis. Es wird angenommen, daß eine Pankreasfunktionsstörung vorliegt, und da ein Parallelgehen von Diastaseproduktion und innerer Sekretion des Pankreas wahrscheinlich gemacht ist, liegt die Annahme nahe, daß die Hormonproduktion des Pankreas bei Rachitis und Tetanie gesteigert ist. Da diese in Antagonismus zur Funktion derjenigen innersekretorischen Drüsen steht, deren Funktionsstörung bei Rachitis von verschiedenen Seiten bereits angenommen wird (Nebennieren, Schilddrüse, Hypophysis, Thymus, Geschlechtsdrüsen), so würde die Hyperfunktion des Pankreas eine Hemmung der durch die genannten Drüsen geförderten Glykogenmobilisierung bedeuten, d. h. aber Kohlehydrathunger der Gewebe infolge Brennstoffmangel. Die Beachtung des Kohlehydratstoffwechsels scheint für die Erklärung der Dystrophie und die diätetische Beeinflussung von Rachitis und Tetanie bedeutsam zu sein.

*Hoffa* (Barmen): *Die Entstehung des rachitischen Beckens.*

Das Becken rachitischer Säuglinge ist auffallend klein, in sagittaler Richtung stark verengt, zeigt ein deutliches, oft „doppeltes" Promontorium. Der Umriß der Beckeneingangsebene ist kartenherzförmig. An der Hinterwand der Symphyse und bisweilen an der Spinae ischiadicae fühlt man knotige Verdickungen. Die Gegend der Acetabula ist nach innen vorgewölbt, die Tubera ossis ischii auseinandergedrängt. Nicht selten findet man die sogenannte pseudoosteomalazische Form des Beckens. Der Psoas ist zuweilen als hypertonischer Strang fühlbar.

Deutliche rachitische Deformationen können durch die Digitaluntersuchung vom Rektum her am Becken vom Säugling gefunden werden, die niemals weder gesessen noch gestanden haben. Zu Beginn des zweiten Lebensjahres sind häufig schon die schwersten Veränderungen ausgebildet.

Die rachitischen Deformierungen des Säuglings- und Kleinkinderbeckens sind einer weitgehenden Ausheilung fähig.

*Köller* (Göttingen): *Über die Verwendbarkeit der biologischen Untersuchungsmethoden von Straub.*

Beim Straubschen Froschherzversuch wird die Kurve nicht nur vom Ca-Gehalt der durchströmenden Flüssigkeit beeinflußt, sondern auch von deren Gehalt an K-Ionen, und zwar im antagonistischen Sinne. Darum darf zur Verdünnung der zu prüfenden Sera nur physiologische NaCl-Lösung verwendet werden, die das Verhältnis K : Ca nicht verändert. Umgekehrt lassen sich aus dem Verhalten der Kurve nicht nur Verschiebungen des Ca-, sondern auch des K-Gehaltes im Blutserum erschließen.

Perorale Ca-Zufuhr, gleichgültig in welcher Salzform, führt zu einer deutlichen Ca- und gleichzeitig K-Vermehrung im Serum. Durch $NH_4Cl$-Gaben wird der Ca-Gehalt des Blutes erhöht, besonders bei Spasmophilie. Bei manifester Tetanie war eine K-Vermehrung festzustellen. Die Methode hat sich für die Feststellung von Kationenverschiebungen als durchaus brauchbar erwiesen.

*Diskussion: Kochmann:* Die Straubschen Versuche sind nur beweisend, wenn sie am gleichen Herzen ausgeführt sind. *Köller:* Alle Versuche wurden

am gleichen Herzen ausgeführt. *Freudenberg:* Diese biologischen Methoden sind nur ein Modell. Die Ionen im Blute befinden sich in einem reversiblen Gleichgewicht zwischen Plasma und Blutkörperchen; dieses Gleichgewicht ist abhängig von der $CO_2$-Spannung im Blute. *Köller:* Schlußwort.

*Mallinckrodt* (Elberfeld) teilt seine günstigen Erfahrungen mit Dubo mit.

*Rosenbaum* (Leipzig): *Über fettarme und fettreiche Säuglingsernährung. Untersuchungen an Zwillingen.*

Drei Zwillingspaare, von denen zwei bei Beginn der Versuche genau gleichgewichtig waren, wurden jedesmal über 2½ Monate der eine mit fast vollständig fettfreier Magermilch, der andere mit sehr fettreicher Vollmilch-Butter-Zucker-Gemischen ernährt. In umfangreichen Untersuchungen wurde festgestellt, daß die verschiedensten Blutwerte, auch Komplementgehalt und Serumeiweiß, hierbei Veränderungen durch die differente Nahrung erfuhren. Latente Spasmophilie trat bei einem Paar genau gleichmäßig auf, während von diesen Zwillingen *nur der fettreich Ernährte* deutliche Zeichen von Rachitis aufwies.

Einen konstanten und gleichmäßigen Gewichtsverlauf gelang es nur bei diesem einen Zwillingspaar zu erzielen. Von dem zweiten erkrankte der fettarm Ernährte an einer schweren, tödlichen Pyelitis mit Nierenabszessen; von dem dritten Paar verfiel der von Anfang an Untergewichtige einer schweren Atrophie. Als schließlich Frauenvollmilch gegeben wurde, setzten vermehrte, ganz weiße Stühle ein; bald darauf erfolgte plötzlich der Tod.

Fettarme Kost in Form der Magermilch wird mithin, obwohl stets eine gewisse Dyspepsieneigung besteht, eine gewisse Zeit hindurch gut vertragen, wenn es sich um leidlich kräftige Säuglinge handelt. Eine leichtere Defektbereitschaft ist dabei unverkennbar. Untergewichtige Säuglinge können durch fettarme Kost schon geschädigt werden. Die klinische Erfahrung, daß mit fettreichen Gemischen ein Ernährungserfolg am sichersten gewährleistet wird (*Wagner, Rietschel*), wird durch die Versuche voll bestätigt.

*Diskussion: Lasch* hat ähnliche Versuche mit demselben Ergebnis ausgeführt. *Aron:* Der Vorzug der fettreichen Nahrung beruht auf ihrem Gehalt an A-Vitamin. *Bessau* betont die Bedeutung der hämatogenen Infektion bei Colicystitis. Im Rachen ist oft Coli gefunden worden. *Köppe:* Bei fettarmer Buttermilch sah er gute Ernährungserfolge. Auch Infekte werden dabei gut überstanden. Oft sah er hingegen Mißerfolge, wenn die Buttermilch aus Magermilch hergestellt wurde. Er führt dies darauf zurück, daß die Magermilch keine Katalase enthält, während sämtliche Katalase der Vollmilch in der Buttermilch enthalten ist. *Göppert* schätzt das Fett nicht nur als Vitaminträger, sondern auch als Nahrungsmittel.

*Demuth, Fritz: Reaktionen des Magen-Darm-Kanals auf Stoffwechselumstimmungen.*

Alkalose führt im Säuglingsmagen zu Aziditätserhöhung, Azidose zu Erniedrigung. Eine daniederliegende Sekretionstätigkeit des Verdauungskanals läßt sich durch jede Form von Aktivierung heben, wie Höhensonnenbestrahlungen, Hormon- und Proteinkörpertherapie.

*Diskussion: Rosenbaum* fragt, ob die Aziditätsveränderungen nicht durch Veränderung der Cl-Ausscheidung mit dem Harn bedingt sein können. *Göppert. Mautner* weist auf die Kompliziertheit der Verhältnisse und die

Möglichkeit einer unspezifischen Wirkung hin. *Demuth* (Schlußwort): Eine spezifische Hormonwirkung muß angenommen werden, da antagonistische Hormone in entgegengesetztem Sinne wirken.

*H. Vollmer* (Charlottenburg): *Stoffwechselumstimmung durch Intrakutaninjektion und andere Hautreize.*

Versuche an Säuglingen und Erwachsenen, die die biologische Aktivität des Hautorgans beweisen und den Zusammenhang zwischen Haut und Organismus klären sollen. Intrakutan injizierte isotonische NaCl-, KCl-, $K_2HPO_4$-, NaOH- und hypotonische Lösungen vermindern die Säureausscheidung mit dem Harn, hypertonische Lösungen und isotonische $CaCl_2$- und HCl-Lösung lassen diese unbeeinflußt oder steigern sie. Isotonische Atropin-NaCl-Lösung und isotonische Lösungen von physiologischem Elektrolytgleichgewicht (Normosal) zeigen keine Stoffwechselwirkung, während Adrenalin die Säureausscheidung zunächst vermehrt, in einer zweiten Phase vermindert. Die anorganischen Blutsalze werden nach Intrakutaninjektion physiologischer Kochsalzlösung im Sinne einer geringen Ca-Verminderung, K- und P-Vermehrung verschoben. Intrakutaninjektion von physiologischer Kochsalzlösung, Normosal, Atropin- und Novokainkochsalzlösung führt nach 15 Minuten zu einer Hyperglykämie. Es wird angenommen, daß durch jeden intrakutanen Reiz das gesamte vegetative Nervensystem getroffen wird; das Übergewicht eines Systems über das andere und damit der Stoffwechseleffekt ist abhängig von der Elektrolytkonstellation und anderen physikochemischen Eigenschaften (z. B. osmotischer Druck) der intrakutan injizierten Lösungen. Hinweis auf den Wirkungsmechanismus in der therapeutischen Technik gebräuchlicher Hautreize.

*Diskussion: Göppert.* — *Ebbecke* erinnert an den von *E. F. Müller* beschriebenen Leukozytensturz nach Intrakutaninjektion. *Bauer:* Auch durch Nahrungsreiz ist dieser Leukozytensturz auslösbar.

*Carl Coerper* (Düsseldorf): *Das Konstitutionsproblem bei Säugling und Kleinkind.*

Praktische Konstitutionsforschung bei Säugling und Kleinkind bedeutet zweierlei: 1. Erforschung der variablen Gestaltungen biologischer Gesetze und Regeln (Variationslehre), 2. Erforschung der Individualität (Individuallehre). Letztere leitet ihre Begründung als naturwissenschaftliche Forschung u. a. daher, daß in der ärztlichen Beobachtung Säugling und Kleinkind sich als einheitlich regulierte Gestalten darbieten, die als solche Beachtung finden müssen, will man der Wirklichkeit gerecht werden, und nicht nur, wie es die Variationslehre tut, Teilausschnitte der Gesamtbeobachtungen wiedergeben.

Die Methode der Individuallehre ist Beobachtung und Beschreibung verständlicher Zusammenhänge. Die Wege dieser Forschung sind: 1. Erforschung der gewordenen Reaktionsbasis des Kindes, d. h. von Erbgang und Peristase. Das bedeutet im wesentlichen Erforschung der Wesensart (Entwicklung und Zustand) der Eltern, 2. Erforschung des Habitus bei Eltern und Kindern unter Benutzung einer Typik und Vergleichung der ähnlichen Gestaltungen des Habitus; auf Grund dieser Vergleichungen Forschung nach ähnlichen Individualentwicklungen bei Eltern und Kindern. Hierdurch wird eine gesicherte Prognose der Entwicklungsform und ihrer Beeinflussungs-einheitliche Verhalten der Kinder, das den die Individualität konstituierenden möglichkeiten möglich. 3. Erforschung der Gebahrung (d. i. das qualitativ

Allgemeinfunktionen und den aus ihnen resultierenden Gewohnheiten entspringt). Als Beispiel für die Betrachtung eines Kindes im Sinne der Gebahrung kann die „Agilität" gelten, auf Grund deren sich die Gesundheit eines Kindes viel sicherer beurteilen läßt als auf Grund einzelner Teilfunktionen des Kindes. — Der überwiegende Teil kinderärztlicher Tätigkeit bei Säugling und Kleinkind ist ärztliche Erziehung. Diese ist nur möglich auf Grund der Individualanalyse. Auf diesem Wege müssen die bereits vorliegenden Beobachtungen (s. vor allem *A. Czerny,* Der Arzt als Erzieher des Kindes, Deuticke, Wien 1922.) erweitert und verständlich gemacht werden.

*Gröer, v.* (Lemberg): *Eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung der lymphagogen Bereitschaft. Der lymphagoge Index.*

Bei einem und demselben Individuum ist das Produkt aus dem größten Durchmesser der Reaktionsquaddel in Millimetern und dem Logarithmus der Morphinkonzentration, welche zur Erzeugung dieser Quaddel durch Intrakutaninjektion benützt wurde, eine *konstante* und *individuell charakteristische Größe,* vorausgesetzt, daß die angewandten Konzentrationen zwischen 1 : 1000 und 1 : 10 000 gelegen sind. Diese Größe wird als der *lymphagoge Index* bezeichnet und dient zur klinischen Charakterisierung der konstitutionell und konditionell veränderlichen lymphagogen Bereitschaft.

*Behrendt* (Marburg): *Die Messung der Ca-Ionenkonzentration im Liquor cerebrospinalis.*

Nach der Methode von *Brinkman* und *van Dam* wurde unter Benutzung einer für kleine Flüssigkeitsmengen modifizierten Apparatur die Konzentration des ionisierten Kalkanteiles direkt nephelometrisch gemessen und aus dem Löslichkeitsprodukt zwischen Kalzium und Oxalsäure absolut errechnet. Die Normalwerte für den Liquorkalk sind im Durchschnitt 5 mg% Gesamt-Ca, 1 mg% Ca-Ionen (= 20% des Gesamt-Ca). Dieselben normalen Zahlen finden sich bei Säuglingen mit zerebralen Prozessen, selbst Meningitiden und auch bei manifest und latent tetanischen Säuglingen. In Bestätigung der Theorie von *Freudenberg* und *György* wurde ein sehr viel größerer Einfluß des Phosphats gegenüber dem Bikarbonat auf die Kalziumdissoziation mit dieser Methode experimentell erhärtet. Man muß das im Liquor präformierte Bikarbonat viermal so stark steigern als das Phosphat, um zu gleich starkem Effekt zu gelangen.

*Diskussion: Köppe:* Dreiwertigkeit des Phosphations als Ursache der höheren Wirksamkeit. Hinweis auf die stufenweise Dissoziation. *Freudenberg:* Für die Versuche spielt die stufenweise Dissoziation keine Rolle, da sie bei konstantem $P_H$ ausgeführt wurden. *Behrendt.*

# Literaturbericht.

Zusammengestellt von Priv.-Doz. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

## I. Allgemeines, Anatomie, Physiologie, allgemeine Pathologie und Therapie.

**Die konstitutionelle Seite des Entzündungsproblems.** Von *R. Rößle*. Schweiz. med. Woch. 53. Jahrg. Nr. 46.

Die Tagung der deutschen pathologischen Gesellschaft (Göttingen 1923) brachte als Hauptgegenstand der Verhandlungen das Entzündungsproblem, das nicht nur vom morphologischen Standpunkt (*Lubarsch*), sondern auch mit physikalisch-chemischen (*Schade*) und entwicklungsgeschichtlichen Gesichtspunkten (*Rößle*) erörtert wurde. *Rößle* stellt in dem vorliegenden Aufsatz einen Teil der in dem Göttinger Referat ausgeführten Probleme dar, die nicht nur von allgemein klinischem Interesse sind (Lokalreaktion, Idiosynkrasien, Antigen-Antikörperreaktion bei Tuberkulose), besonders auch pädiatrische Fragen behandelt. Es scheint, als ob die individuelle Entwicklung des Menschen im Mutterleibe erst allmählich zur Gewinnung der höheren Entzündungsfähigkeit führt. Es ist sehr merkwürdig, daß wir Entzündungen beim menschlichen Embryo nicht vor dem 6.—7. Monat der Schwangerschaft zu sehen bekommen. Der Unterschied in der Lokalisation und in der Histologie der syphilitischen Prozesse bei der Lues congenita und der Lues acquisita oder zwischen der Enzephalitis der Neugeborenen und der der Erwachsenen darf vielleicht mit der verschiedenen lokalen und allgemeinen Reife der Gewebe, ihrer unvollendeten zelligen und chemischen Zusammensetzung erklärt werden. Möglicherweise gehört auch das Ausbleiben jeder Entzündung an gewissen, stark mit Entzündungserregern behafteten Organen, wie an den Nebennieren syphilitischer Früchte, hierher. Andererseits ist es bedeutungsvoll, daß es gerade die Blutorgane, wie die Leber (Feuersteinleber), und das Knochenmark (Osteochondritis syphilitica) sind, welche Entzündungsprozesse am ehesten zeigen. Weiter fällt auf, daß offenbar erst um das Ende der Fötalzeit die Fähigkeit zur Eiterung entwickelt wird: Abszesse bekommt man erst beim Säugling zu sehen; der Mechanismus der Emigration der Leukozyten funktioniert freilich schon vor der reifen Geburt. Es kommen hier individuelle Unterschiede vor. So sah Verf. mehrmals bei Säuglingen in den ersten Lebenswochen Erysipel der Haut mit reichlicher Beteiligung von mononukleären (histiozytären) Entzündungszellen und Mangel an Leukozyten. Diese Feststellungen einer gewissen Unreife der Entzündungsfähigkeit noch um diese Lebenszeit sind deshalb wichtig, weil sie mit dem bekannten Befund übereinstimmen, daß Neugeborene noch keine Antikörper besitzen und die Fähigkeit, sie zu bilden, erst allmählich erwerben. Die immunisatorischen Vorgänge stehen aber mit den entzündlichen in naher Beziehung.

Das Entzündungsproblem ist wieder mehr als bisher eine ärztliche Frage; Art der Entzündung ist abhängig von der Eigenart des entzündungsbereiten Gewebes. *W. Gottstein.*

**Zum Problem der Verkalkung.** Von *Rabl*. (Aus der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité.) Virchows Archiv. Bd. 245. 1923.

Diese sehr beachtenswerte Arbeit bringt in einem theoretischen Teil zusammenfassend die Vorgänge der Kalkablagerung im Säugetierkörper. Die Bedingungen der Löslichkeit von $CaCO_3$ und der Kalziumphosphate in Neutralsalzen, die Einflüsse der kolloidalen Stoffe werden eingehend und kritisch erörtert. *Rabl* weist darauf hin, daß man die chemische Kalkbindung von einer anatomischen Verkalkung streng trennen müsse, da anatomische Verkalkungen viel mehr Kalk enthalten, als rein chemisch gebunden sein können. Bei der eigentlichen Verkalkung muß es sich um reine Ablagerung von Kalksalzen in der Knochenkittsubstanz handeln. Die von *Freudenberg* und *György* angenommene Herabsetzung des Kalkbindungsvermögens der Gewebe durch Aminosäuren beruht wohl darauf, daß die Aminosäuren eine stärkere Affinität zum Kalzium zeigen als das Eiweiß der Gewebe; die Ursache für diese Vorgänge ist wohl nicht eine direkte Beeinflussung der Gewebe.

In einer großen Reihe von Mäuseversuchen wird gezeigt, daß es durch abwechselnde Überfütterung mit Säure und Alkali bei gleichzeitigem Kalküberschuß in der Nahrung gelingt, das Bild der Kalkmetastasen hervorzurufen. Es wird auf die Zusammenhänge zwischen diesen experimentell pathologischen Beobachtungen und den physiologischen Vorgängen bei der normalen Kalkablagerung hingewiesen. *W. Gottstein.*

**Zum Rachitisproblem.** Von *S. Levy*. Dtsch. med. Woch. 1923. S. 1267.

Die Ursache der rachitischen Stoffwechselstörung soll eine (wodurch bewiesen ?) Unfähigkeit der Kapillarendothelien sein, ihre Zwischenräume abzudichten. Die Organe werden deshalb kontinuierlich mit Nährmaterial überschwemmt (daher der gute Ernährungszustand rachitischer Säuglinge). Der Hemmungsreflex mobilisiert fortgesetzt den Depotkalk zur Abdichtung der Kapillarwandungen, ohne daß diese zustande kommt. Daher die Kalkverarmung des Körpers. (Stichhaltige Beweise für diese Hypothese fehlen. Ref.) *Kochmann.*

**Die biologische Differenzierung des Organeiweißes.** Von *E. K. Wolff*. (Aus dem Pathol. Institut der Universität Berlin.) Klin. Woch. Nr. 28.

Während sich mit der *Abderhalden*schen Reaktion organspezifische Fermente nachweisen lassen, sind mit den Methoden der Immunbiologie (Präzipitation, Komplementbindung, Anaphylaxie) bisher keine sicheren Ergebnisse erzielt. Die Unspezifität der Immunoreaktionen der Organeiweißarten (ausgenommen Serum und Linseneiweiß) soll hervorgerufen werden durch den störenden Einfluß unspezifischer, mit dem Eiweiß verbundener Komplexe. Verf. ist es gelungen, durch Ätherextraktion diese unspezifischen Komplexe lipoider Natur vor Anstellung der Komplementbindungsversuche zu entfernen: es ist nunmehr möglich, die Eiweißkörper der einzelnen Organe (Leber, Niere) gegeneinander, abzutrennen und es hat sich gezeigt, daß die einzelnen Organe (Leber, Milz, Niere) keine Organspezifität, sondern Artspezifität wie die Serumeiweißkörper besitzen. *Bayer.*

**Über eine neue Form von Zusammenwirkung zwischen Organen.** Von *H. J. Hamburger*. (Aus dem Physiol. Institut der Universität Groningen.) Klin. Woch. Nr. 28.

Zu den bisher bekannten Zusammenwirkungen zwischen Organen (Zentralnervensystem-Reflexe, Blutstrom-Hormone) fügt *Hamburger* eine neue Form von gegenseitiger Beeinflussung, die er anschaulich mit Versuchen an Frosch und Kaninchen belegt. Die Herzen zweier Versuchstiere werden hintereinandergeschaltet (Crossing circulation). Wird am ersten Versuchstier der Sympathikus gereizt, so steigt auch die Schlagzahl des zweiten Herzens; bei Vagusreizung entsprechend. Wird Herz des ersten Tieres und Magen oder Darm des zweiten Tieres hintereinandergeschaltet, so tritt bei Sympathikusreizung des Herzens des ersten Tieres eine Hemmung der Magenbewegung des zweiten Tieres ein; bei Vagusreizung entsprechend. Die durch das sympathikusgereizte Herz fließende Salzlösung zeigt eine gesteigerte Oberflächenspannung — die bei Vagusreizung das Herz passierende eine herabgesetzte Oberflächenspannung. Extrakte aus der Vorhofsubstanz regen die Darmtätigkeit an — Extrakte aus der Ventrikelmuskulatur üben am Darm einen Sympathikuseffekt aus. Es ist also erwiesen, daß das Herz je nach der nervösen Innervation Stoffe in die passierende Flüssigkeit absondert, die andere Organe zu beeinflussen imstande sind. *Bayer.*

**Le piu recenti vedute sulla bilirubinogenesi in rapporto coll' ittero dei neonati. (Die neuesten Anschauungen über die Entstehung des Bilirubins in Verbindung mit dem Icterus neonatorum.)** Von *V. Zimmorani*-Genua. Rev. Clin. Ped. 1923. S. 385.

Nach Literaturzusammenstellung über die Orte der Bildung des Bilirubins berichtet Verf. über eigene Versuche an Gallenfistelhunden, denen intravenös hämolytisches Blut anderer Hunde injiziert wurde. Bestimmt wurde der Gehalt an Bilirubin und Cholesterin in der abfließenden Galle bis zu 40 Stunden nach der Injektion. Es wurde festgestellt, daß das Bilirubin nach der Injektion stark erhöhte Werte zeigt, während das Cholesterin fast unveränderte Werte aufwies. Verf. glaubt, daß dieser Versuch besonders zur Klärung des dissoziierten Ikterus beiträgt. Es ergebe sich daraus eine extrahepatische Bildung des Bilirubins und eine Fähigkeit der Leber, bei Schädigung einzelne Bestandteile zurückzuhalten. Da der Icterus neonat. nun auch ein dissoziierter Ikterus sei, könne dieser die gleiche Erklärung finden.

Die *van Bergh*sche Reaktion hängt nicht von einer nach der Bildungsstätte verschiedenen Verarbeitung des Bilirubins ab. Die Reaktion ist eher von physikalisch-chemischen Bedingungen bestimmt, die mit der Bilirubinogenese nichts zu tun haben.

Verf. glaubt, daß die physiologisch schon bei der Geburt bestehende Hyperbilirubinämie den normalen Funktionsbedingungen der fötalen Leber entspricht. *K. Mosse.*

**Quantitative Urobilinbestimmung.** Von *Opitz* und *Brehme*. (Aus der Univ.-Kinderklinik Breslau.) Klin. Woch. Nr. 27.

Die von *Adler* angegebene Methode der quantitativen Feststellung des Urobilins in Fäzes und Urin durch Bestimmung der Fluoreszenzgrenze

**des Zinkazetatsalzes wird nach zwei Seiten hin verbessert: 1. Es ist immer die Ablesung bei einer besonders vorgeschriebenen Art der Beleuchtung vorzunehmen. 2. Die Extraktion aus den Fäzes erfolgt im Soxhletapparat durch 5—6 maliges Ausziehen mit 98 %igem Alkohol bis zur negativen Reaktion mit Zinkazetat.** *Bayer.*

**A Study of the inorganic elements of Blood plasma. (Untersuchungen über die anorganischen Elemente im Blutplasma.)** Von *A. B. Briggs*. The Journ. of Biol. Ch. 57. S. 350. 1923.

In 50 Fällen wurde im Plasma P, Cl, Na, K, Ca, Mg bestimmt. Nur bei Nephritis fand Verf. niedrige Kalk- und hohe Phosphorwerte. In allen übrigen Fällen, unter den verschiedensten pathologischen Zuständen, konnte Verf. keine nennenswerten Abweichungen von der Norm beobachten. *Schiff.*

**On the Chloride, Sulphur and Phosphorus Content of the Blood and Tissues of Starved Animals. (Der Chlor-, Schwefel- und Phosphorgehalt des Blutes und der Gewebe bei hungernden Tieren.)** Von *Kiko Goto*, Tochoku. Journ. Exp. med. Vol. 3. 1922. S. 195.

Versuche an hungernden Kaninchen. Die Untersuchungen ergaben, daß das Blut bei diesen Tieren ein erhöhtes spezifisches Gewicht hat. Auch ist der Chlorgehalt im Blute gesteigert und erreicht sein Maximum in den ersten 10 Hungertagen. Dann bleibt der Chlorgehalt konstant, oder er sinkt allmählich. Diese Verhältnisse können nicht durch die Änderung der Blutkonzentration erklärt werden, weil der Kalk- und Magnesiumgehalt sich nicht gleichsinnig verhalten. Der Gesamtschwefel zeigt während des Hungers keine wesentliche Änderung. Auch ist der extrahierbare Schwefel nicht nennenswert verändert. Im Hunger nimmt der Gesamtphosphorgehalt im Blute mäßig ab, der extrahierbare Phosphor hingegen zu. Das Sinken des Gesamtphosphors beruht vielleicht auf einer Verminderung der Phosphatide. Der Salzgehalt der Organe ist beim Hunger nicht wesentlich verändert. Das Gehirn verliert nicht an Gewicht und hält an seiner chemischen Zusammensetzung fest. *Schiff.*

**A seasonal tide of blood phosphate in infants. (Jahreszeitliche Schwankungen im Blutphosphorgehalt bei Kindern.)** Journ. am. med. ass. Vol. 97. 1922. S. 2210. Von *A. F. Heß* und *M. A. Lundagen.*

Frühere Versuche zeigten, daß unter der Wirkung der Sonnenbestrahlung der anorganische Phosphorgehalt des Blutes steigt. Dieselbe Wirkung ist auch durch die Bestrahlung mit der künstlichen Höhensonne zu erzielen. Wirksam hierbei sind die ultravioletten Strahlen. Daß dies der Fall ist, konnte dadurch bewiesen werden, daß die Bestrahlung ohne Wirkung war, wenn die ultravioletten Strahlen abfiltriert wurden. Bekanntlich haben die Sonnenstrahlen nicht stets dasselbe Spektrum. Auch hierbei bestehen jahreszeitliche Schwankungen. In den warmen Monaten sind die Sonnenstrahlen an ultravioletten Strahlen reicher als in den kalten. Es war somit zu erwarten, daß auch in der chemischen Zusammensetzung des Blutes sich jahreszeitliche Schwankungen ergeben werden. Tatsächlich ergab sich, daß der anorganische Phosphorgehalt im Blute am niedrigsten im März ist. Im April beginnt der Anstieg, und im Juni sind die höchsten Werte zu beobachten. Die Schwankungen im Phosphor-

gehalte des Blutes in den verschiedenen Jahreszeiten zeigen eine auffällige Übereinstimmung mit der jahreszeitlichen Schwankung des ultravioletten Strahlengehaltes im Sonnenspektrum. Mit diesen Beobachtungen dürfte auch zusammenhängen, daß in tropischen Gegenden Rachitis und Tetanie zu den größten Seltenheiten gehören. Durch Ultraviolettstrahlen kann auch der Kalkgehalt des Blutes gesteigert werden. Die Verfasser fanden, daß im Frühlingsbeginn der Kalkgehalt des Blutes etwas niedriger ist als im Juli. Die chemische Zusammensetzung des Blutes wechselt also in den verschiedenen Jahreszeiten, und es ist mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß dies auch in den übrigen Geweben erfolgt.

*Schiff.*

**The influence of Water deprivation, pilocarpin and histamine upon changes in blood concentration in the rabbit. (Der Einfluß von Wassermangel, Pilokarpin und Histamin auf die Veränderungen der Blutkonzentration bei Kaninchen.)** Von *E. P. Underhill* und *S. C. Roth.* Journ. Biol. Chem. Bd. 54. 1922.

Die Injektionen erfolgten in die Ohrvene; die Blutkonzentration wurde durch Hämoglobinbestimmungen ermittelt.

Die Versuche ergaben, daß Kaninchen den Wassermangel 4—5 Tage lang ertragen können, ohne daß im Blute eine Konzentrationsänderung sich einstellen würde. Nach diesem Termin kommt es aber zu einer erheblichen Konzentrationszunahme, die durch Wasserzufuhr rasch beseitigt werden kann. Bemerkenswert ist, daß viele dieser Tiere trotz nachträglicher Wasserzufuhr sterben. Wahrscheinlich infolge irreparabler Gewebsveränderungen, die durch die Desikkation herbeigeführt wurden. Immerhin ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob in diesen Fällen der letale Ausgang nur durch den Wassermangel verursacht wird. Fastende Kaninchen, die Wasser ad libitum zu sich nehmen können, gehen unter ähnlichen Erscheinungen und in derselben Zeit zugrunde wie die durstenden. Nach Pilokarpininjektionen kommt es zu einer leichten, schnell vorübergehenden Zunahme der Blutkonzentration. Histamin ändert die Blutkonzentration kaum; höchstens tritt eine geringfügige Hydrämie auf. *Schiff.*

**The water content of infants blood during periods of rapid increase weight. (Der Blutwassergehalt bei Kindern bei rapiden Gewichtszunahmen.)** Von *H. Bakwin.* Americ. Journ. of Disease of Child. Vol. 25. S. 406. 1923.

Die Versuche wurden an 5 gesunden Säuglingen ausgeführt. Der Wassergehalt des Blutes ist refraktometrisch bestimmt worden. In keinem Falle konnte Verf. bei rapider Gewichtszunahme eine Zunahme des Wassergehaltes im Blute beobachten. Wahrscheinlich wird das Wasser in den Geweben zurückghealten. *Schiff.*

**Studies on carbohydrate metabolism. (Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel.)** Von *Forster.* The. Journ. of Biol. Chem. Vol. 55. S. 303. 1923.

Die Blutzuckerkurven nach Glykose- und Galatoseverabreichung verhalten sich verschieden. Nach letzterer steigt der Blutzuckergehalt ca. 3 Stunden lang an und erreicht viel höhere Grade als nach Zufuhr von Traubenzucker. Nach Glykoseverabreichung erfolgt bereits in der ersten halben Stunde ein rapider Anstieg; dann fällt aber die Kurve rasch

zur Norm oder zu noch tieferen Werten. Verf. nimmt an, daß Traubenzucker die glykogenbildende Fähigkeit der Leber fördert, und führt hierauf — also auf die gesteigerte Glykogenese — das rasche Sinken der Blutzuckerkurve zurück. Wiederholte Zufuhr von Traubenzucker nach dem Stadium der Hyperglykämie hat keine Änderung der Blutzuckerkonzentration zur Folge, was nach dem Verf. ebenfalls auf die gesteigerte Glykogenbildung zurückgeführt werden muß. Das abweichende Verhalten bei Galatosezufuhr ist darauf zurückzuführen, daß die Galactose ein schlechter Glykogenbildner ist. *Schiff.*

**The Inter-Relationship of Blood-Fat and Blood-Sugar. (Die Wechselbeziehung zwischen Blutfett und Blutzucker.)** Von *T. H. Oliver* und *A. Haworth.* The Lancet. 21. Juni 1923.

Verf. besprechen an der Hand eigener Untersuchungen die Beziehung zwischen dem Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel. Sie fanden, daß beim Diabetiker eine Unze Butter genügt, um den Nüchternwert des Blutzuckers zum Sinken zu bringen. Es wird die Möglichkeit besprochen, daß entweder Zucker zur Fettoxydation verbraucht wird, oder daß Fett eine vermehrte Ablagerung von K.-H. zur Folge hat.

Bei normalen Individuen ergab eine subkutane Adrenalininjektion höhere B.-Z.-Werte, wenn Fett vorher gegeben wurde.

Die Untersuchung des Einflusses von Zucker auf das Blutfett zeigt eine Verringerung des letzteren. Die Zuckergabe erfolgte 7—18 Stunden nach der letzten Mahlzeit, nachdem festgestellt war, daß 6 Stunden nach der Mahlzeit der Blutfettspiegel sein normales Niveau erreicht hatte.

Es wurde ferner gefunden, daß bei Darreichung von Kalziumsalzen (100 g als Laktat oder Chlorid) sowohl bei normalen wie diabetischen Individuen eine vermehrte Azetonausscheidung stattfindet. Ebenso wurde nach Kalziumsalzen ein Anstieg des Blutfettes gefunden, und zwar nach 18stündiger Nahrungsenthaltung. Zur Erklärung wird die Möglichkeit des Freiwerdens einer Verbindung herangezogen, die erst das Fett maskiert hat, oder eine Fettmobilisation aus dem Gewebe.

Bei Darreichung von 50 g Glukose 3 Stunden nach 100 g Kalzium wurde ein erhöhter Blutzucker gefunden. Bei einer Erhöhung des Blutfettes durch Kalzium wurde ersterer nicht entsprechend den früheren Untersuchungen durch 50 g Glukose erniedrigt. Es wird deshalb angenommen, daß das Kalzium den Mechanismus der Fettaufspeicherung alteriert hat. Bei Zufuhr größerer Fettmengen (75 ccm Lebertran oder Olivenöl) 4—12 Stunden vor einer Glukosedarreichung von 50 g wurde eine merkliche Verlängerung der B.-Z.-Kurve gefunden. Der Anstieg ist größer als normal. Übermaß von Fett scheint demnach die Absorption von Glukose durch die Gewebe zu beeinträchtigen. Wurde dagegen das Fett 18 bis 24 vor dem Zucker gegeben, wurde ein Sinken des Blutzuckers beobachtet.

Zum Schluß wird die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß diejenigen Bedingungen, welche zu einer Hyperglykämie führen, auch eine Lipämie zur Folge haben. Mit Adrenalin gelang es, gleichzeitig mit der Hyperglykämie eine Erhöhung des Blutfettes zu erzeugen. Es wird vermutet, daß beide Substanzen zusammen aufgespeichert und mobilisiert werden, eine Erklärung, die im Einklang steht mit der blutfetterniedrigenden Wirkung des Insulins. *Robert Cahn.*

**Studien über die Harnazidität.** Von *N. R. Blatherwick* und *N. Long.* Journ. of Biol. Chem. Nr. 1. S. 103.

Beim Trinken von großen Mengen Orangensaft wird der Harn alkalisch. Die organischen Säuren werden vermehrt ausgeschieden, während die Ammoniakausfuhr abnimmt. Verf. glauben, daß ein Teil der Zitronensäure der Oxydation entgeht und im Urin zur Ausscheidung gelangt. Saure Milch (Beimpfung mit einer Milchsäure-Bazillenkultur) veranlaßt einen sauren Urin. Die Harnazidität war bedingt durch die vermehrte Ausscheidung von Phosphorsäure. Die Ausscheidung von organischen Säuren hat nicht zugenommen, und so glauben Verf., daß die Milchsäure im Organismus vollkommen verbrannt wird. *Schiff.*

## II. Ernährungsphysiologie, Diätetik, Vitamine und Milchkunde.

**Copper as a constituent in Womans ans Cows Milk. Its absorption and excretion by the infant. (Kupfer als ein Bestandteil von Frauen- und Kuhmilch. Seine Absorption und Ausscheidung beim Kinde.)** Von *A. J. Heß. Supplee u. Bellis.* I Journ. Biol. Chem. Vol. 57. 1923. 715.

Rohe Kuhmilch enthält pro Liter 0,55 mg Kupfer. In der pasteurisierten Milch wurde in 3 Proben ein Kupfergehalt von 0,6, 0,7 und 0,6 mg gefunden. Bei zwei Ammen wurde ebenfalls die Milch analysiert. Die eine mit reichlicher Milchsekretion enthielt pro Liter Milch 0,4 mg, die andere mit weniger starker Milchsekretion 0,61 mg Kupfer. Beide Frauen hatten eine gemischte Kost zu sich genommen. Aus diesen Befunden ergibt sich also, daß Säuglinge, gleichgültig, ob sie mit Kuh- oder Frauenmilch ernährt werden, mit der Nahrung stets Kupfer zu sich nehmen. Urinanalysen zeigten, daß bei diesen Kindern auch der Harn stets Kupfer enthält. Es gelangt ungefähr im Urin $^1/_{10}$ Teil von der Kupfermenge zur Ausscheidung, die in der Milch enthalten ist. Meist kamen Kinder im Alter von 6 bis 12 Monaten zur Untersuchung. Der mit der Nahrung aufgenommene Kupfer wird also resorbiert. Vielleicht hat er im Organismus die Bedeutung eines Katalysators. *Schiff.*

**The Excretion of foreign Protein in human milk. (Die Ausscheidung von fremdem Eiweiß in der Frauenmilch.)** Von *H. C. Stuart.* Amer. Journ. of Dis. Child. 25. 1923. S. 135.

Bei Untersuchungen über die Eiweißempfindlichkeit ekzematöser Kinder mit der Kutanprobe ist ein bemerkenswerter Befund die positive Reaktion solchen Nahrungsbestandteilen gegenüber, die das Kind nie zu sich genommen hat. Am häufigsten ist eine positive Eiereiweißreaktion beim Brustkinde zu beobachten. Man muß in solchen Fällen an die Möglichkeit denken, daß das fremde Eiweiß in die Frauenmilch übergeht und die Sensibilisierung des Kindes auf diesem Wege erfolgt. Um diese Frage zu beantworten, sind Meerschweinchenversuche angestellt worden. Die Sensibilisierungsversuche fielen aber negativ aus, und es gelang dem Verf. nicht, den Übertritt von fremdem (Eier-) Eiweiß in die Frauenmilch nachzuweisen. Die bereits erwähnte klinische Beobachtung konnte also auf diesem Wege nicht geklärt werden. *Schiff.*

**Food allergy as a cause of illness. (Allergie durch die Nahrung als Krankheitsursache.)** Von *W. W. Duke.* Journ. of amer. med. ass. Bd. 81. S. 886. 1921.

Es gibt Menschen, die gewissen Nahrungsstoffen gegenüber überempfindlich sind. Meist ist dies eine familiäre Erscheinung. Sensibilisierend wirken sowohl Eiweißkörper wie auch nichteiweißartige Substanzen. Häufig besteht Überempfindlichkeit gegen Milch und Hühnereiweiß. Bis zu einem gewissen Grade ist die Überempfindlichkeit spezifisch. Sie kann einer oder mehreren Substanzen gegenüber gleichzeitig bestehen. Die Schwere der Symptome wie auch die Zeit, nach welcher die Sensibilisationserscheinungen zutage treten, ist bei den verschiedenen Personen verschieden, bei ein und derselben aber auffallend konstant. Die Krankheitserscheinungen können auf dem Magen-Darmkanal lokalisiert sein. Dies ist der Fall, wenn die sensibilisierende Substanz mit der Magen-Darm-Schleimhaut direkt in Berührung kommt. Dieselben Krankheitssymptome können aber auch durch Fernwirkung der schädigenden Substanz entstehen. Die Erkrankung kann verursacht sein durch einen gewöhnlichen Nahrungsbestandteil oder durch ganz besondere Nahrungsstoffe. Im ersten Falle kommt es zu einer mehr chronischen Erkrankung, und die Diagnose kann in diesen Fällen große Schwierigkeiten bereiten. In letzterem Falle setzen die Krankheitssymptome ganz akut ein. Auch die Erscheinungen seitens der Augen, der Nase wie auch die Bronchial- und Hautmanifestationen können entweder durch direkten Kontakt mit der schädlichen Substanz oder als Fernwirkung desselben Stoffes auftreten. Die Krankheitserscheinungen seitens des Nervensystems, der Gelenke, die Hypotension, die Eosinophilie wie auch das angioneurotische Ödem sind stets Teilerscheinungen der generellen Allergie.

In der Diagnose spielt die perkutane und die intrakutane Reaktion die führende Rolle. Sie können, um die Technik zu vereinfachen, auch mit Gruppenreagenzien, d. h. mit Gemischen verschiedener Antigene, ausgeführt werden. In der Therapie können verschiedene Wege eingeschlagen werden: Vermeidung des schädlichen Nahrungsstoffes; die spezifische Proteinkörpertherapie (am besten durch vorsichtige orale Verabreichung); unspezifische Therapie (in Form von Injektionen) und schließlich die symptomatische Behandlung. Hier kommt Adrenalin und Atropin in Betracht. Dauererfolge werden hierdurch aber nicht erzielt. Unspezifische Therapie soll nur in den Fällen angewandt werden, bei welchen es nicht gelungen ist, den schädlichen Faktor in der Nahrung ausfindig zu machen. *Schiff.*

**The effect of the spray process of drying on the C-vitamin-content of milk. (Der Einfluß der Trocknung mittels des Zerstäubungsverfahrens auf den C-Vitamingehalt der Milch.)** Von *G. W. Cavalaugh, A. Dutcher, S. Hall,* Americ. Journ. of Diseases of Child. Vol. 25. S. 498. 1923.

Meerschweinchen wurden mit einer C-freien Kost gefüttert und zur Nahrung bei der einen Gruppe rohe Milch, bei der anderen durch das Zerstäubungsverfahren hergestellte Trockenmilch zugesetzt. Es ergab sich, daß dieser Eintrocknungsprozeß die antiskorbutische Wirksamkeit der Milch nicht zerstört. Trockenmilch, die aus Sommermilch hergestellt wurde, war ganz besonders reich an C-Vitamin. Verf. empfiehlt die Anwendung dieser Trockenmilch ganz besonders in den Wintermonaten, in welcher Zeit die frische Milch arm an C-Vitamin ist. *Schiff.*

**The therapeutic Value of Egg Yolk in Rickets. (Der therapeutische Wert des Eigelbes bei der Rachitis.)** Von *A. F. Heß.* Journ. Am. med. Ass. Vol. 81. S. 15. 1923 und Proc. Soc. Ex. Biol. and Med. Bd. 20. S. 369. 1923.

Säuglinge, die zu einer ⅔ Milch ein Eigelb täglich zugesetzt bekamen, zeigten einen wesentlich besseren Ernährungszustand als die Kontrollkinder. Diese Beobachtung wie auch der Befund *Mellanbys*, daß das Eigelb reichlich A-Vitamin enthält und Rachitis sowohl zu verhüten wie auch zu heilen vermag, veranlaßte den Verfasser zu Versuchen, die folgende Resultate ergaben. Zunächst wurde festgestellt, daß im Tierversuch das Eigelb sowohl prophylaktisch wie auch therapeutisch gegen die Rachitis wirksam ist. Bemerkenswert ist der Befund, daß das Eiereiweiß keine antirachitischen Wirkungen entfaltet, ja, daß es sogar die rachitiserzeugende Wirksamkeit einer Kost noch verstärkt. Die günstige Beeinflussung der Rachitis durch Verabreichung von Eigelb wurde durch die klinische Beobachtung, den Röntgenbefund und durch die chemische Analyse erhärtet. *Heß* macht ferner auf den hohen Eisengehalt des Eigelbes aufmerksam. Verf. empfiehlt, das Eigelb Säuglingen gegen die Rachitis prophylaktisch zu verabreichen. Es ist auch therapeutisch mit Erfolg anwendbar, wenn ihre Wirksamkeit auch eine geringere ist als die des Lebertrans. *Schiff.*

**The antirachitic influence of egg yolk. (Die antirachitische Wirkung von Eigelb.)** Von *H. Casparis*, *Shipley* und *B. Kramer*. The Journ. of the am. ass. Vol. 81. S. 818. 1923.

*Howland* und *Kramer* fanden, daß Gemüse und Eier, rachitischen Kindern verabreicht, auf den Kalk- und Phosphorgehalt des Blutserums dieselben Wirkungen entfalten wie der Lebertran. Sieben Rachitiker erhielten täglich neben einer Milch-Gemüse-Kost 1—2 Eier. Von Zeit zu Zeit wurden Röntgenaufnahmen gemacht und der Kalk- und anorganische Phosphorgehalt im Blutserum bestimmt. Nach 3 Wochen war die Rachitis abgeheilt, und Kalk und Phosphor ergaben normale Werte. In Rattenversuchen konnte gezeigt werden, daß, wenn zu einer rachitiserzeugenden Nahrung 10 % Eigelb zugesetzt werden, die Rachitis der Tiere im Laufe von 6 Tagen ausheilt. *Schiff.*

**Growth on dieth poor in true fath. (Wachstum bei einer Nahrung, die arm an wirksamen Fettsubstanzen ist.)** Von *Osborne* und *Mendel*. Journ. of Biol. Chem. 45. S. 145. 1920.

Verf. wollten die Frage experimentell beantworten, ob das Fett in der Nahrung als solches oder als Träger von A-Vitamin von Bedeutung ist. Sie sind in der Weise vorgegangen, daß sie einer vollkommenen fettfreien Nahrung konzentriertes A-Vitamin, das sie selbst aus Butter bzw. grünen Pflanzen hergestellt haben, zugesetzt hatten. Die Versuche wurden an jungen wachsenden Ratten ausgeführt. Eine andere Gruppe von Ratten erhielt neben derselben Grundnahrung Butter in beliebigen Mengen. Beide Gruppen von Tieren entwickelten sich gut und haben nach einer bestimmten Zeit ihr Körpergewicht in derselben Weise vervielfacht. Die Verf. schließen aus diesen Beobachtungen, daß das Entscheidende beim Fett ihr Gehalt an A-Vitamin ist. Wenn für das Wachstum das Fett als solches in Betracht kommen soll, so muß nach ihren Beobachtungen das notwendige Minimum außerordentlich tief liegen. Sie berufen sich auch auf *Hindhede*, der in Versuchen an Menschen feststellen konnte, daß bei entsprechender Zufuhr von frischem Obst und Gemüse (A-Faktor) die Zufuhr von Fett in der Nahrung nicht erforderlich ist. *Schiff.*

I.

(Aus dem hygienischen Institut der deutschen Universität [Vorstand: Prof. Dr. *Oskar Bail*] und der deutschen Universitäts-Kinderklinik in der böhmischen Landesfindelanstalt [Vorstand: Prof. Dr. *Rudolf Fischl*] in Prag.)

# Studien zur Soorkrankheit.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

Von

Dr. BERTHOLD EPSTEIN,
I. Assistent der Klinik.

## *a) Experimenteller Teil.*

### I.

Die Soorkrankheit ist den Ärzten aller Zeiten bekannt gewesen und hat seit jeher ihr reges Interesse gefunden. Emsige Arbeit vieler Jahrhunderte, in einer umfangreichen Literatur niedergelegt, hat aus den verworrenen Vorstellungen über die Ursache der Krankheit schließlich zu der Erkenntnis geführt, daß der Soor durch einen Pilz hervorgerufen wird. Wir verdanken diese Entdeckung bekanntlich dem älteren *Langenbeck* und dem Schweden *Berg*. Die Ärzte der folgenden Generationen teilten sich mit Botanikern erfolgreich in die Arbeit, ohne daß es bis heute gelungen wäre, in alle Fragen dieser Erkrankung Klarheit zu bringen. So wissen wir heute noch nicht, wo wir den Erreger einzureihen haben, und ein so guter Kenner der Materie wie *Plaut* sagt erst vor kurzem, daß kaum ein anderer Pilz so sehr Wandlungen in seiner systematischen Stellung ausgesetzt ist wie der Soorpilz. Zehn verschiedene Klassen gibt es, in die der Pilz eingereiht wird: Sporotrichum, Oidium lactis, Syringospora, Stemphylium, Mycoderma vini, Monilia candida Bonorden, Sacharomyces, Dematium albicans, Mucor und Endomyces albicans. Eine Gruppe von Forschern ist geneigt, ihn zu den Hefen zu rechnen (*Kohl, Bail*), andere zählen ihn zu den Schimmelpilzen (*Lindner*). Es fehlen auch nicht solche, welche die Soorhefe und die Soormycelien nicht für identisch, sondern für zwei verschiedene Pilze halten (*Stumpf*).

Die Pathogenese der Sooraffektion, ihre Infektionsquellen und Infektionswege sind ebensowenig klargestellt. Die Autoren, welche sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, bemühten sich meist nur nachzuweisen, daß dem Pilze eine gewisse Ubiquität eigen ist. Sie fanden den Soorpilz auf Magdeburger Sauerkohl (*Grawitz*), in der Luft (*Kehrer, Roux* und *Vallat, Lebrun*), an den Brustwarzen stillender Mütter (*Berend, Moro, Kehrer, Engel, Comby*), in der Kuhmilch (*Escherich*), auf Schnullern, in alten Saugglasern, auf Warzenhütchen, Trinkgefäßen, Badeschwämmen, am Bettzeug und an Gegenständen in der Umgebung soorkranker Kinder (*Kehrer*), im Badewasser (*Engel, Kehrer*), im Genitale von Schwangeren und Müttern (*Hausmann, Guidi*), in den Stühlen gesunder und soorkranker Kinder (*Escherich, Kehrer, Klemperer, Chiray* und *Sartory, Moro*), auf unreinen Fingern und den Fingern des Wartepersonals, an den Händen der Kinder (*Berg, Kehrer*) und schließlich auf Blasinstrumenten (*Jakobitz* und *Kayser*). Als Mittler der Infektion gelten bei den einen die Atemluft (*Berg, Bohn, Parrot. Schmidt, Kehrer, A. Epstein, Engel, Guidi*) oder die Brustwarzen der Nährerin (*Berg, Parrot, Kehrer, Engel, Moro*), bei anderen das mütterliche Genitale (*Hausmann*) oder gemeinsame Gebrauchsgegenstände (*Engel, Berg, Kehrer*) und schließlich das Wartepersonal (*Berg, Engel*).

Wir vermissen hier aber, wie das *Fischl* gelegentlich seiner Zusammenstellung der Soorliteratur mit Recht hervorhebt, systematische Untersuchungen, welche wirklich geeignet wären, in diese Fragen Klarheit zu bringen. Das hat zur Folge, daß sich bisher keine der Theorien über den Infektionsweg des Soorpilzes allgemein durchsetzen konnte. Man steht heute vielmehr auf dem Standpunkte, daß der ungemein häufig als Saprophyt verbreitete Soorpilz in der Regel nicht durch Ansteckung übertragen wird, sondern daß die durch ihn erzeugte Krankheit da auftritt, wo die Verhältnisse zu seiner Ansiedlung günstig sind (*Plaut*). Es ist unklar, warum gerade die erste Lebenszeit des Kindes in so hervorragender Weise bevorzugt wird. „Die Erklärung, daß die Milchnahrung des Säuglings und die durch Zersetzung der Milchreste hervorgerufene sauere Reaktion der Mundflüssigkeit eine Keimung des Soorpilzes hervorrufe, ist aus mehrfachen Gründen unhaltbar geworden" (*A. Epstein*), denn „neugeborene Kinder können auch soorkrank werden, wenn sie aus irgendeiner Ursache in den ersten Lebenstagen ganz ohne Nahrung bleiben oder nur in-

differente Flüssigkeiten wie Tee oder Schleime bekommen, und umgekehrt findet sich in den späteren Lebensmonaten bei ausschließlicher Milchnahrung und der viel zersetzlicheren Kuhmilch Soor sehr selten." Die Azidität der Mundflüssigkeit, welche die Soorbildung in den ersten Lebenstagen bedingen soll (*Vogel, Hennig* u. a.), ist sicher nicht ausschlaggebend, seitdem *Ritter* in diesem Lebensalter bei 95 % aller Kinder sauere Reaktion gefunden hat und *A. Epstein* auch bei älteren stets soorfreien Säuglingen die gleiche Beschaffenheit des Mundsekretes nachweisen konnte. Die Anregung von *Fischl,* die sauere Reaktion des Gesamtorganismus, bzw. die starke Erniedrigung der Gewebsalkaleszenz als disponierenden Faktor bei der Soorkrankheit in Betracht zu ziehen, harrt noch der Bearbeitung. *A. Epstein, Soltmann, Grenet* und *Fargin-Fayolle* u. a. glauben, daß der mangelhaften Speichelsekretion der ersten Lebenstage und der damit verbundenen Trockenheit der Mundhöhle Bedeutung zukommt, zumal der Speichel alkalisch sei und antimykotisch wirke. Andere wie *Kehrer* sind aber der Ansicht, daß Speichel einen vorzüglichen Nährboden für den Soorpilz darstelle, und dem Botaniker *Hiekel* gelang es regelmäßig, gerade im Speichel Soorconidien zur Keimung zu bringen. Auch die Annahme *Kehrers,* daß die schwachen und nur periodisch erfolgenden Kau- und Schluckbewegungen beim jungen Säugling die Erkrankung fördern, ist nur wenig gestützt; denn auch nach den ersten Lebenswochen, wenn die Sooraffektion selten wird, wäre bei der relativ langen Schlafdauer des Kindes reichlich Gelegenheit gegeben, sich die „Schwämmchen anzuschlafen"; daß gerade der kranke Säugling, der unruhig ist und mehr schreit als der gesunde, besonders häufig an Soor erkrankt, ist mit der Ansicht *Kehrers* nur schwer in Einklang zu bringen.

So ist also noch vieles auf diesem Gebiete unklar, und oft steht Meinung gegen Meinung, ein Beweis dafür, daß wir noch weit vom Ziele sind. Wenn wir nun neuerdings daran gehen, diese alten, aber noch immer interessanten Fragen zu bearbeiten, so geschieht das vor allem deshalb, weil wir in den bisherigen Untersuchungen außer dem Mangel jedes Systems in der Untersuchung noch einen Gesichtspunkt nur wenig berücksichtigt finden: den latenten Mikrobismus des Soorpilzes.

Es ist das Verdienst von *A. Epstein,* diesen als erster festgestellt zu haben (1880). Er fand in dem Mundsekrete ganz gesunder Kinder, die weder früher noch später an Soor er-

krankten, bei mikroskopischer Untersuchung Sporen, die den bei Soor vorkommenden vollkommen glichen. Dieselbe Ansicht ist schon früher bei *Bohn* im *Gerhard*schen Handbuch angedeutet, wenn er sagt, „daß Pilzsporen ohne Zweifel viel öfter auf die Schleimhaut geraten, als es zur Soorentwicklung kommt". Auch spätere Autoren sprechen sich in diesem Sinne aus, die einen sind der Ansicht, daß Soorpilze in der Mundhöhle jedes Kindes vorhanden sind (*Czerny-Keller*), andere finden sie sehr häufig (*Soltmann*). Bezüglich des weiteren Schicksals dieser Soorpilze glaubt *A. Epstein*, daß diese hier offenbar unschädlich bleiben, wenn die passenden Nährbedingungen fehlen. *Bohn* meinte „sie sterben aus Mangel an Nahrung ab oder gehen sonstwie verloren". Alle Untersuchungen über den Infektionsweg des Soorpilzes müßten unseres Erachtens gerade beim latenten Soor angreifen und nicht erst bei der manifesten Erkrankung, wenn es gelingen soll, den Infektionsmodus zu ergründen. Dieser latente Soormikrobismus ist aber nur wenig studiert; wir wissen nicht, wann er auftritt, wie lange er andauert und in welcher Beziehung er zum manifesten Soor steht. Dazu kommt noch, daß die Diagnose des Soorpilzes in diesen latenten Fällen mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, und wenn wir erfahren, daß die bisherigen Befunde meist nur auf Grund von mikroskopischen Untersuchungen direkter Ausstriche des kindlichen Mundsekretes gemacht wurden, so erscheinen diese Ergebnisse recht zweifelhaft. Die Soorconidien, und gerade diese finden sich beim latenten Soor ausschließlich, sind in nichts von anderen Hefezellen zu unterscheiden, wie *Plaut* hervorhebt, weder durch die Fortpflanzung, noch dem äußeren Aussehen nach. Soorähnliche Keime als Soor zu identifizieren, ist sicher kein einfaches Beginnen, das durch mikroskopische Untersuchung eines bloßen Ausstriches gelöst werden könnte.

Es wirft sich also die Frage auf, welche sicheren Kriterien für die Diagnose des Soorpilzes bestehen. Wir müßten eigentlich nach *Koch* zur Identifizierung eines Mikroorganismus als Soorpilz fordern, daß er, einem Versuchstier in Reinkultur eingeimpft, dieselbe oder eine ähnliche Krankheit hervorruft, wie diejenige war, von der er stammt. Wir könnten also nur dann einen Pilz für Soor erklären, wenn er in Reinkulturen auf irgendwelchen Schleimhäuten typische Soorplaques hervorruft. Dem setzen sich aber bekanntlich große Schwierigkeiten entgegen. Gesunde Tiere und Menschen sind nicht soorkrank

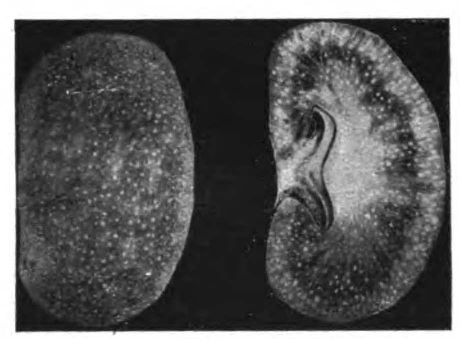
zu machen, kranke oder künstlich geschwächte Tiere können auch spontan Soor bekommen. Dieses Verfahren ist also zum Nachweis von Soor nicht geeignet.

Wir mußten uns also vorerst eine Methode zurechtlegen, welche die Identifizierung von Soorpilzen ermöglicht. Eine Handhabe schien uns darin geboten, daß es gelingt, Kaninchen mit Soor zu immunisieren, und daß das Serum zugleich mit dieser Immunisierung keimtötende und agglutinierende Kraft erhält (*Roger* und *Noisette*, *Widal*). In der pädiatrischen Literatur wird dieses interessanten Phänomens allerdings kaum jemals Erwähnung getan. Diese Immunsera könnten diagnostisch verwendet werden; es dürfte ein Pilz für Soor erklärt werden, wenn das Serum von Versuchstieren, die mit diesem behandelt worden sind, die entsprechende Seroreaktionen geben würde, oder es würde bei sicherem Immunserum und fraglichen Soorpilzen der Ausfall der Reaktion für oder gegen Soor sprechen. Nun hat aber *Noisette* gefunden, daß sich diese Fähigkeit des Serums lediglich auf diejenige Art erstrecken soll, die zur Immunisierung verwendet worden war, ein Befund, der bisher weder nachgeprüft noch bestätigt worden ist. Es waren ferner von solchen Untersuchungen interessante Aufschlüsse über die verwandtschaftlichen Beziehungen des Soorpilzes und der Soorarten untereinander zu erwarten.

Die Immunisierung mit Soor ist nicht leicht durchführbar; die gewöhnlichen Methoden, Immunität zu erzeugen, gelingen bei Soor nicht (*Plaut*). Diese soll nur durch intravenöse Einführung lebender Kulturen erzeugt werden; durch Erhitzen (auf 60°) vorbehandelte, sterilisierte oder filtrierte Kulturen geben angeblich negative Resultate.

Unsere ersten Versuche nahmen wir an zwei gleichaltrigen, etwa 1½ Jahre alten, 2000 g schweren Kaninchen vor. Wir injizierten 1 Öse (= 4 Normalösen) einer zweitägigen Reinkultur von Soor, in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, in die Ohrvene der Tiere. Die Kultur stammte von einem 3 Monate alten Kinde Sch., welches bereits längere Zeit an Soor litt und, obwohl es unter den besten Bedingungen gehalten und von einer guten Amme gestillt wurde, nicht zur Gewichtszunahme zu bringen war. Wir hatten hier den allerdings unbewiesenen Eindruck, daß das Kind durch die Soorkrankheit allein in seinem Gedeihen gestört würde. Wir verwandten zwei Stämme, der eine war aus Soorplaques des Mundes, der andere aus dem Darm des Kindes auf Bierwürzeagar

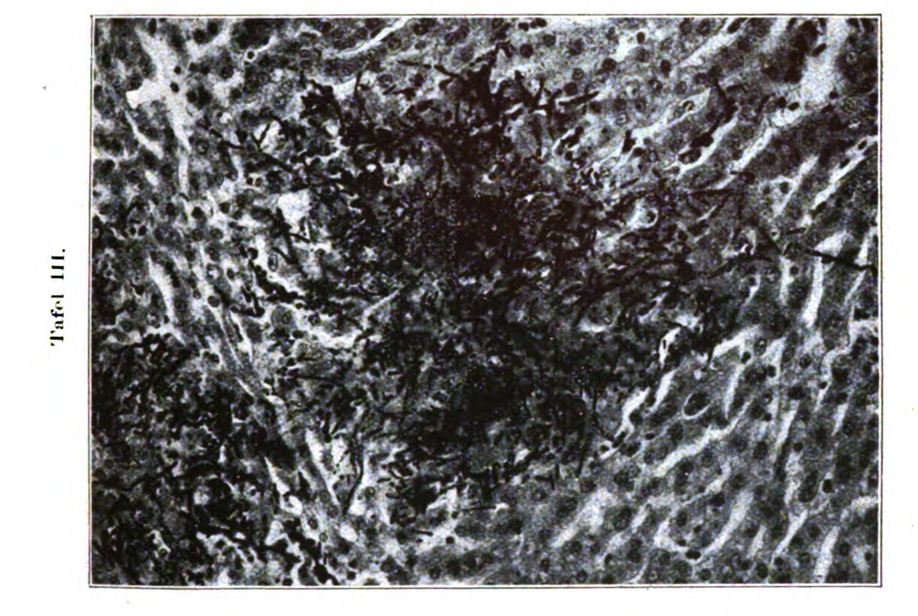
(3 %) gezüchtet worden. Frühere Untersuchungen, welche mit diesen Soorpilzen angestellt worden waren und auf die wir noch zurückkommen, ergaben, daß es sich um Stämme handelte, welche nur Conidienwachstum zeigten und bei denen Hyphenbildung nicht zu erzielen war. Beide Kaninchen erkrankten bereits 24 Stunden nach der Injektion unter Allgemeinerscheinungen wie Mattigkeit, geringer Freßlust, rascher und oberflächlicher Atmung und gingen nach weiteren 24 Stunden zugrunde. Die Sektion bot bei beiden Tieren das ausgeprägte Bild der Soormykose. Die Leber war hyperämisch und mit miliaren Knötchen durchsetzt. Die Nieren waren deutlich vergrößert, braunrot verfärbt, weich und schlaff, die Oberfläche erschien von kleinsten weißen Herden besät (siehe Tafel I), auf dem Durchschnitt zeigte sich die Rinde stärker als das Mark befallen. In der Bauchhöhle fand sich seröse Flüssigkeit. Die



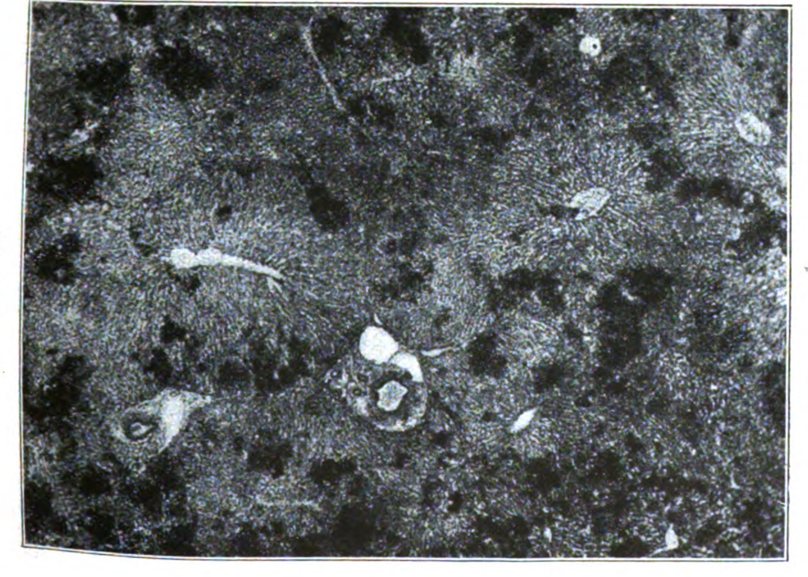
Tafel I.

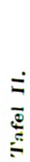
übrigen Organe waren bis auf eine Vergrößerung der Milz und kleinste Petechien in den Lungen ohne Veränderung. Aus den Knötchen der Leber und der Nieren, aus dem Herzblut und der Galle konnte Soor in Reinkultur, aber wieder nur in Conidienform herausgezüchtet werden. Im direkten Ausstrich aus Leber und Niere waren einige Conidien sichtbar. Die beiden zum Versuche verwendeten Stämme erwiesen sich also als identisch.

*Die histologische Untersuchung der Leber* ergab folgenden Befund: Das Leberparenchym ist im Übersichtsbild (Tafel II) gleichmäßig diffus von kleinen Herden durchsetzt, die unscharf begrenzt sind und durch Ausläufer miteinander in Verbindung stehen. Diese Herde entsprechen (Tafel III) Nekrosen mit Kerntrümmern und nekrotischen Leberzellen. Dazwischen liegen Massen von Conidien mit Sprossen und Fäden. *Die Mycelbildung, welche auf künstlichem Nährboden trotz aller Bemühungen nicht gelingen wollte, war also im Tierkörper schon nach 48 Stunden ausgebildet.* Die Conidien sind verschieden groß und verschieden geformt, zumeist rundlich,

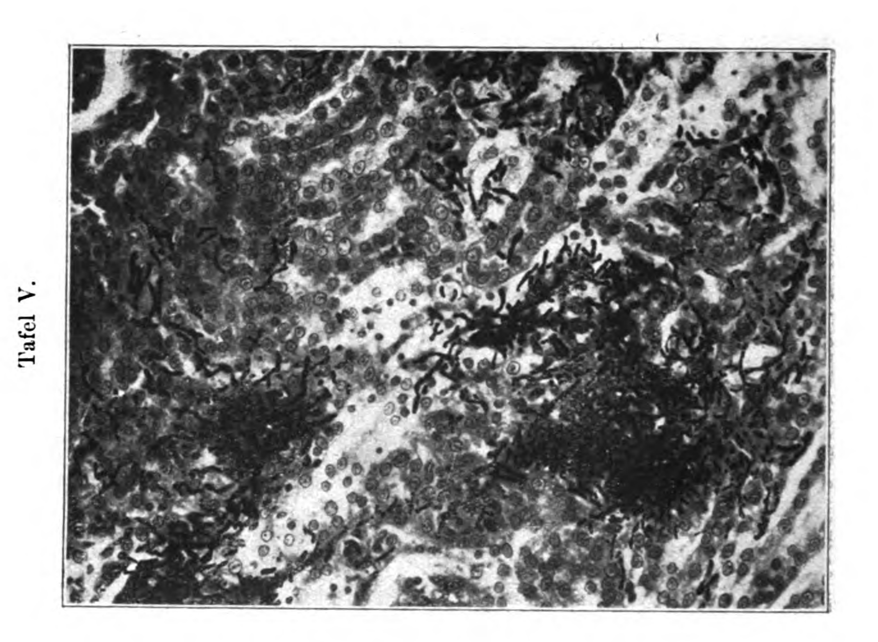


Tafel III.

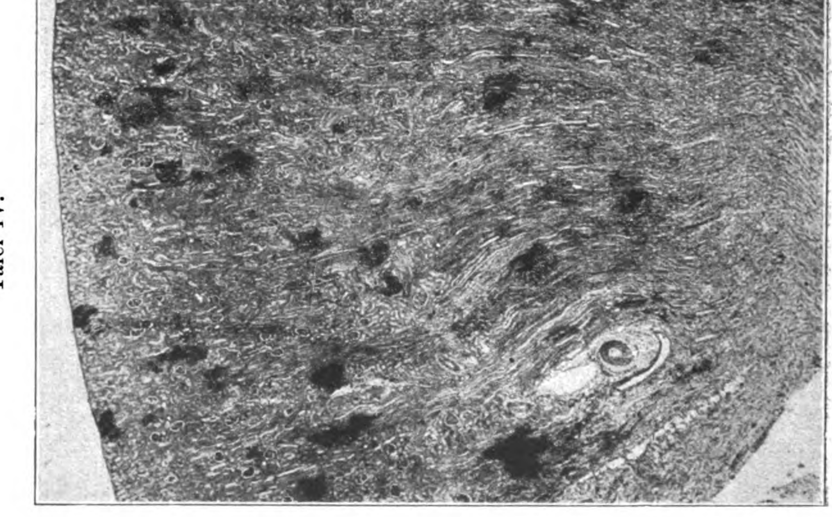




Tafel II.



Tafel V.



Tafel IV.

teilweise auch keulenförmig oder bisquitförmig und doppelt konturiert. Dr. *Terplan*, welcher die Freundlichkeit hatte, diese Präparate mit anzusehen, machte uns aufmerksam, daß man stellenweise in weiteren Kapillaren neben zahlreichen Conidien größere Kernformen sieht, deren Unterscheidung von großen Conidien schwierig ist, und daß es sich hier um Kerne gewucherter endothelialer Elemente handle, die mit den Conidien das Gefäßlumen ganz ausfüllen. Besonders schön treten die verschieden geformten Conidien und Pilze bei Bakterienfärbung im Schnitt hervor (*Gram-Weigert*). Die Fäden bilden vielfach ein dichtes Geflecht; daneben sind zahlreiche Conidien oft mit Knospen zu sehen; am Ende der Fäden sind mitunter jene kolbigen Anschwellungen zu finden, die in der Literatur wiederholt beschrieben und diskutiert sind. *A. Epstein* hat sie seinerzeit als erster als Fruchtträger bezeichnet; *Hiekel* war der Ansicht, daß sie nur ein vorübergehendes Zwischenstadium zur Bildung von Dauersporen bilden; allmählich werde die Anschwellung größer, schnüre sich ab und verstärke ihre Zellhaut, die dadurch sehr stark lichtbrechend wird. Er ist mit *Roux* und *Linossier* der Meinung, daß es sich hier um echte Chlamydosporen handle. *Fischl* und *Plaut* haben sie früher als Involutionsformen angesprochen, halten sie aber heute gleichfalls für echte Chlamydosporen, seitdem ihre Auskeimung beobachtet wurde. Wahrscheinlich ist auch das von *Baginsky* beschriebene Sporangium mit ihnen identisch. Zwischen den großen Herden finden sich im histologischen Bilde mitunter einzelne Fäden innerhalb von Leberzellen und Kapillaren ohne jede erkennbare Reaktion von seiten des Gewebes. Das periportale Gewebe zeigte eine deutliche Infiltration mit Rundzellen und Fibroblasten ohne irgendwelche örtliche Beziehung zu den Soorpilzen.

*Die Niere* (Tafel IV, V) bietet bei der histologischen Untersuchung ziemlich dichtstehende Herde, gleichmäßig ausgebreitet im Parenchym der Rinde vom Aussehen embolischer Abszesse. In der Marksubstanz finden sich diese nur kleiner und seltener. Im Bereiche der Herde vollständige Nekrose des Gewebes und Massen von Conidien und Pilzfäden, die denen in der Leber ganz entsprechen. Die Nekrosen betreffen Glomeruli und Kanälchen in gleichem Maße. Im Lumen von Gefäßen und Kanälchen vielfach Conidienhaufen ohne Reaktion des Gewebes sowie hyaline Zylinder. Im übrigen deutliche Infiltrate von Rundzellen und Fibroblasten in der Umgebung der von Konidien durchsetzten Glomeruli sowie an der Markscheidengrenze im Interstitium und in der Umgebung der kleineren Herde in der Marksubstanz.

Nur wenige und widersprechende Angaben bestehen in der Literatur über die pathogene Wirkung des Soorpilzes auf den Tierkörper nach intravenöser Einverleibung. Eine Reihe von Forschern konnte keine Schädigung der Versuchstiere beobachten, darunter *Grawitz*, welcher als erster solche Versuche unternommen hat, ferner *Plaut, de Stoeklin*, der zehn Kaninchen von der Ohrvene aus infizierte, und schließlich *Gracet* und *Guillard*. *Klemperer, Concetti, R.ger* und *Noisette, Maresch* erzielten in allen Fällen positive Resultate, andere wieder nur in einzelnen, so *Steiner*, welcher die Ergebnisse vom Alter und der Stärke der Versuchstiere abhängig machen will, ferner *Stoos, Fischer* und *Brebeck*. Der Tod der Versuchstiere tritt nach den An-

gaben der einzelnen Autoren verschieden bald ein, nach *Klemperer* in 24—48 Stunden, nach *Stoos* in 4—6 Tagen, nach *Steiner* in 5—10, nach *Cao* noch nach 17—29, nach *Concetti* in 2 bis 5 Tagen. Diese experimentellen Ergebnisse zeigen wohl, daß die einzelnen Soorstämme sich in ihrer Virulenz und deshalb auch in ihrem Effekt verschieden verhalten. Die Resultate in unseren Fällen scheinen dafür zu sprechen, daß wir hier einen besonders pathogenen Soorpilz in Händen hatten. Interessant ist, daß im Falle *Heubner* der Stamm, der zur allgemeinen Infektion geführt hat, also gleichfalls sehr pathogen war, ebenso wie unsere beiden nicht zur Hyphenbildung zu bringen war und ausschließliches Conidienwachstum zeigte. Was nun die Beteiligung der einzelnen Organe an der Soormykose anbelangt, so ist auch diese verschieden. Die einen (*Klemperer, Steiner*) fanden alle, andere nur gewisse Organe vorzugsweise befallen. An erster Stelle stehen hier die Nieren, die fast immer stark betroffen sind. *Stoos* und später *Concetti* behaupteten, daß nur die Rinde mit Soorknötchen durchsetzt sei. *Steiner* zeigte, daß Rinde und Mark in gleichem Maße verändert sind. Unsere makroskopischen und histologischen Untersuchungen haben ergeben, daß neben der Rinde wohl auch das Mark mitbeteiligt ist; allerdings finden sich in der Marksubstanz weniger und kleinere Herde. *Stoos* sah keine Fäden und Hefezellen in den erkrankten Partien, während *Steiner* und auch wir in jedem Schnitte große Mengen solcher gefunden haben. Auch die Leber ist sehr häufig befallen, dann folgt die Milz, der Magendarmtrakt, der Herzmuskel und schließlich das Hirn. Die Lunge wurde fast von allen Autoren frei von Veränderungen gefunden, so daß sie sogar vielfach als immun gilt.

Nach diesem ersten fehlgeschlagenen Versuch der Immunisierung, dem wir allerdings das Studium und die Kenntnis der sehr interessanten Soormykose verdanken, gingen wir daran, den Versuchstieren kleinere Dosen von lebenden Soorpilzen intravenös zu verabreichen. Wir injizierten aber zugleich zwei Tieren Soorkulturen, welche durch halbstündiges Erhitzen auf 60° abgetötet worden waren. Wir waren uns dessen bewußt, daß wir uns damit zu den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen in Widerspruch setzen, da eine Immunisierung mit abgetöteten Soorpilzen bisher nicht gelungen ist. Wir lassen unsere Versuchsprotokolle auszugsweise folgen:

19. 5. Tier I, zirka 2000 g schweres Kaninchen (schwarzes Fell, Nase weiß, Enden der Extremitäten weiß gefärbt). Intravenöse Injektion von

3,0 mg zweitägiger Soorkultur eines Soorstammes, der aus dem Darm des Kindes Sch. gezüchtet und bereits im ersten Versuche verwendet worden war. Die Kultur wurde durch Erhitzen auf 60° ½ Stunde lang abgetötet. Die oben angegebene Menge wurde in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt verabreicht.

Tier II, zirka 2000 g schweres, ganz schwarzes Kaninchen. 0,4 mg der gleichen Kultur wie bei Tier I wird unabgetötet in ½ ccm physiologischer Kochsalzlösung in die Ohrvene injiziert.

Tier III, zirka 2200 g schweres, albinotisches Kaninchen. Von einem aus Soorplaques des Mundes des Kindes Sch. gezüchteten Soorstamm, der durch halbstündiges Erhitzen auf 60° abgetötet worden ist, werden 3,0 mg in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös injiziert.

Tier IV, zirka 2200 g schweres, graues Kaninchen. Der Soorstamm, welcher aus Mundplaques des Kindes Sch. stammte und aus dem Herzblut des an Soormykose zugrunde gegangenen Tieres wieder gezüchtet worden war, wird in der Menge von 0,4 mg in ½ ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in die Ohrvene injiziert.

22. 5. Das Tier IV erkrankt nachmittags unter Mattigkeit, mangelnder Freßlust, beschleunigter Atmung und Durchfall und verendet am Abend des gleichen Tages. Bei der Sektion finden sich beide Nieren auffallend vergrößert, bräunlich verfärbt und Mark und Rinde mit miliaren weißlichen Knötchen durchsetzt. Die Leber ist etwas vergrößert, zeigt verwaschene Zeichnung und braunrote Verfärbung. Die Blase ist maximal gedehnt und mit Harn gefüllt. Aus dem Harn wird der Soorpilz wieder reingezüchtet, ebenso aus der Galle. Die Niere zeigt histologisch den gleichen Befund wie in den beiden früheren Fällen. Die histologische Untersuchung der Leber ergibt herdförmige interstitielle Infiltrate, vorwiegend aus Rundzellen und spärlichen Leukozyten bestehend, daneben allgemeine Hyperämie. Dieser Befund kann wohl nicht mit Sicherheit mit der Soorinfektion in Zusammenhang gebracht werden. Immerhin möchten wir hervorheben, daß die kleinzellige Infiltration auch in den beiden ersten Fällen von Soormykose vorhanden war und sich in den Fällen von *Steiner* gleichfalls gefunden hat, der sie mit Sicherheit als direkte Wirkung des Soorpilzes bezeichnet. Soorfäden und Conidien haben sich in keinem Schnitte gefunden. *Rogèr* und *Noisette* berichten, daß in ihren Fällen von mit Soorkulturen intravenös injizierten Tieren der Tod mitunter so rasch eintrat, daß bei der Sektion kein Befund erhoben werden konnte und eine Intoxikation mit dem Soorpilz angenommen werden mußte.

Da die übrigen Tiere völlig wohlauf sind, liegt in diesem Falle die Annahme nahe, daß die Virulenz des Stammes durch die Tierpassage gesteigert worden ist (*Tordeus*); der gleiche Stamm ohne Tierpassage hat in der gleichen Menge und in derselben Zeit den Versuchstieren nicht geschadet.

28. 5. Die drei überlebenden Tiere zeigen keinerlei Besonderheiten und erhalten intravenös die gleiche Dosis wie am 19. 5.

4. 6. Den Tieren wird die gleiche Menge von Soor intravenös injiziert.

18. 6. Ebenso. Die Tiere sind sämtlich etwas abgemagert, ganz besonders das Tier II, und zeigen geringere Freßlust.

28. 6. Tier II, das kleinere Mengen von lebenden Soorpilzen viermal intravenös bekommen hat, ist hochgradig abgemagert, kachektisch, frißt sehr schlecht, läßt den Kopf seitlich fallen und schleppt die Beine.

3. 7. Tier II wird verblutet. Die Leber ist deutlich parenchymatös degeneriert; die Niere zeigt makroskopisch bis auf einzelne soorverdächtige Herde keine besondere Veränderungen. Die histologische Untersuchung ergibt einzelne kleine Infiltrate von Rundzellen und Fibroblasten im Interstitium der Rinde. Nur an einer Stelle ein breiteres Infiltrat, darin auch mehrere eosinophile Leukozyten. Die Kanälchen enthalten hier grobgranulierte Zylinder sowie Erythrozytenzylinder. Im übrigen besteht allgemeine Hyperämie. Es ist auffallend, daß dieses Tier schwer erkrankte, ohne daß bei der Sektion spezifische Veränderungen in den Organen gefunden worden wären. Eine toxische Wirkung der Soorpilze, wie sie *Concetti* angenommen hat, kann hier nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

5. 7. Die übrigen Tiere, welche bisher wohl etwas mager, im übrigen aber weniger gestört waren, werden verblutet. Ihre Organe bieten keine Veränderungen. Es gelang, weder aus der Niere und Leber, noch aus Blut, Harn oder Galle Soor wieder reinzuzüchten.

Wenn ich also die Ergebnisse der intravenösen Einverleibung von Soor in unseren Versuchen kurz zusammenfasse, so ergibt sich:

1. Die beiden ersten mit lebender Soorkultur (8 mg) behandelten Kaninchen gingen rasch (in 48 Stunden) unter dem Bilde einer besonders in der Niere und Leber lokalisierten Soormykose zugrunde. Der Vergleich mit den Ergebnissen der Tierversuche anderer, läßt annehmen, daß es sich in unserem Fall um einen hochpathogenen Stamm von Soor gehandelt hat.

2. Das eine von den beiden Kaninchen, denen eine kleinere Menge (0,4 mg) von Soorkultur injiziert worden war, verendete bereits nach 3 Tagen. Die Sektion ergab Soormykose der Niere. Dieser Stamm scheint durch vorangegangene Tierpassage in seiner Virulenz gesteigert worden zu sein. Bei dem anderen Tiere bildete sich im Verlaufe von 6 Wochen unter 4 Injektionen eine allgemeine hochgradige Kachexie aus, in den Organen fanden sich Veränderungen, die nicht mit Sicherheit mit der Soormykose in Zusammenhang gebracht werden können.

3. Die mit abgetöteten Soorkulturen injizierten Tiere magerten ab. Ihre Organe zeigten bei der Sektion keine pathologischen Veränderungen.

Auf diese Weise ist es uns gelungen, von 3 Kaninchen (Tier I, II, III) diagnostisch verwendbares Serum zu erhalten. Wir gingen an die Erprobung dieses Immunserums mit gewissen Bedenken, da in der Literatur hervorgehoben wird (*Plaut*), daß eine Immunisierung mit abgetöteten Soorpilzen nicht bewirkt werden könne. Unsere Versuche, eine brauchbare Agglutination zu erlangen, scheiterten daran, daß wir nicht im-

stande waren, eine einwandfreie homogene Soorpilzaufschwemmung herzustellen. Wir konnten auch bei langdauerndem und gründlichem Verreiben der Kultur die Bildung von Klümpchen und Spontanflockung nicht vermeiden, was die diagnostische Verwertung unmöglich machte. Wir gingen deshalb schließlich zur Komplementbindungsmethode über, wobei wir als Antigen Aufschwemmungen von zweitägigen Bierwürzeagarkulturen in physiologischer Kochsalzlösung verwandten, welche 2 Stunden lang bei einer Temperatur von 56° im Wasserbad erhitzt worden waren. Das Immunserum wurde durch Erhitzen auf 56° komplementfrei gemacht. Als Komplement diente 0,05 frisches Meerschweinchenserum, als hämolytisches System wurde dreifach sensibilisiertes Hammelblut zugesetzt, wie es im hiesigen hygienischen Institut zur Anstellung der Wassermannschen Serumreaktion verwendet wird. Für jeden Pilzextrakt mußte durch Vorversuche die unterhemmende Dosis festgestellt werden. Im Hauptversuche wurde mit konstanten Mengen Antigen und abfallenden Mengen von Serum gearbeitet. Das Serum wurde in Mengen von 0,2—0,1—0,05—0,025—0,02—0,01 und in Konzentrationen von 1:5, 1:10, 1:20, 1:40, 1:50 und 1:100 verwendet. Als Kontrolle wurde aufgestellt: 1. Antigen + Komplement; 2. Serum + Komplement; 3. wurde jedesmal ein fremdes Antigen und meist auch 4. ein fremdes oder Normalserum eingestellt. Der erste Versuch hatte folgendes Ergebnis:

Tafel VI.

| Antigen | Serum | 1:5 | 1:10 | 1:20 | 1:40 | 1:50 | 1:100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Soorstamm Kind Sch | Immunserum Kan. II | + | + | + | + | + | — |
| Soorstamm Kind Sch | Immunserum Kan. I | + | + | + | + | + | — |
| Soorstamm Kind Sch | Immunserum Kan. III | + | + | + | + | + | — |
| Soorstamm Kind Sch | Serum d soorkranken Kindes Sch | — | — | — | — | — | — |
| Preßhefe | Immunserum Kan. II | + | ± | — | — | — | — |
| Preßhefe | Immunserum Kan. I | ± | — | — | — | — | — |
| Preßhefe | Immunserum Kan. III | + | — | — | — | — | — |
| Soorstamm Kind Sch | Normales Kaninchenserum | ± | — | — | — | — | — |

[1]) Wir bezeichnen „Spur gelöst" noch mit +, mäßig gelöst + ?, stark gelöst oder fast komplett ±.

Auf Grund dieses Resultates möchten wir annehmen, daß sich das Serum der mit abgetöteten Soorpilzen behandelten Tiere nicht anders verhält als das Serum derer, denen lebende injiziert worden waren. Mit beiden Sera konnte spezifische Komplementablenkung bis zu 1 : 50 erzielt werden. Die Komplementfixation bei käuflicher Preßhefe unterscheidet sich quantitativ deutlich von der des angewandten Soorstammes. Dieser entstammte den Soorplaques des bereits wiederholt erwähnten Kindes Sch.; mit dem gleichen Soorstamm waren seinerzeit unsere Versuchstiere behandelt worden. Das in den Versuch eingestellte Patientenserum entstammte gleichfalls diesem Kinde. Im folgenden seien die weiteren Beobachtungen über die Brauchbarkeit unserer Immunsera zur Soordiagnose übersichtlich zusammengestellt. Es lag uns vorerst daran, außer unserem Stamme noch eine Reihe anderer sicherer Soorpilze zu untersuchen. Denn es war notwendig, zu entscheiden, ob nur dem zur Immunisierung verwendeten Soorstamme im Sinne von *Noisette* allein die Fähigkeit der Komplementfixation mit dem Immunserum zukomme oder auch anderen. Zur Anwendung kamen 22 Stämme, welche aus Soorplaques im Munde soorkranker Kinder gezüchtet worden waren.

Tafel VII.

| Antigen | Serum | 1 : 5 | 1 : 10 | 1 : 20 | 1 : 40 | 1 : 50 | 1 : 100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Soorstamm F | Immunserum | + | + | + | + | + | ± |
| " St | " | + | + | + | + | + | — |
| " Sch | " | + | + | + | + | + | + |
| " P̧ | " | + | + | + | + | + | — |
| " Št | " | + | + | + | + | ± | — |
| " B | " | + | + | + | ± | — | — |
| " C | " | + | + | + | + | + | ± |
| " S | " | + | + | + | + | ± | — |
| " A | " | + | + | + | + | — | + |
| " Ka | " | + | + | + | + | + | — |
| " V | " | + | + | + | + | + | — |
| " Šc | " | + | + | + | + | + | ± |
| " R | " | + | + | + | + | — | + |
| " Ķ | " | + | + | + | ± | + | — |
| " Ša | " | + | + | + | + | + | — |
| " H | " | + | + | + | + | + | + |
| " Ştr | " | + | + | + | + | + | ± |
| " Šc | " | + | + | + | + | + | ± |
| " Fr | " | + | + | + | + | + | + |
| " Ķo | " | + | + | + | +? | +? | — |
| " Štr | " | + | + | + | + | + | ± |
| " Ks | " | + | + | + | + | + | — |

Aus der vorstehenden Tabelle ergibt sich also, daß verschiedene Soorstämme und nicht nur der zur Immunisierung

verwendete, mit dem gleichen Immunserum Komplementbildung zeigen. 5 von 22 Stämmen binden noch in einer Konzentration des Immunserums von 1 : 100, 11 in einer von 1 : 50, 3 in einer von 1 : 40 und 3 bei 1 : 20. Die letzteren, welche in so niedriger Konzentration Reaktionen gegeben haben, betrafen durchwegs besondere Formen des Soor, und zwar zwei Hyphensoore (Stamm K und Ko) und eine kleinsporige Varietät (Stamm B). Andere hyphenbildende Stämme wie z. B. der Stamm Sa, konnten allerdings noch relativ hoch Komplement binden. Die verschiedenen Soorarten scheinen sich also quantitativ durch die Seroreaktionen zu unterscheiden. Es war nun weiter notwendig, eine Anzahl von Hefen zu diesen Untersuchungen mit heranzuziehen, da schon im ersten Versuche durch eine Hefe eine gewisse Komplementfixation erfolgt ist und eine solche auch in der Literatur erwähnt wird (*Plaut*). Wir haben Hefen verwendet, die uns als zufällige Plattenverunreinigung untergekommen sind und außerdem einige Stämme, die bereitwilligst vom Serotherapeutischen Institute in Wien zur Verfügung gestellt worden waren.

Tafel VIII.

| Antigen | Serum | 1 : 5 | 1 : 10 | 1 : 20 | 1 : 40 | 1 : 50 | 1 : 100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sacharomyces rot . . . | Immunserum | — | — | — | — | — | — |
| Sacharomyces longus . . | „ | — | — | — | — | — | — |
| Kleine weiße Lufthefe . . | „ | — | — | — | — | — | — |
| Gelbbraune Hefe . . . . . | „ | — | — | — | — | — | — |
| Sach. cerevisiae Saaz . . . | „ | + | + | + | — | — | — |
| Sach. Kephir . . . . . . . | „ | + | + | ± | — | — | — |
| Sach. Geisenhain . . . . . | „ | + | + | — | — | — | — |
| Sach. Glutinis . . . . . . | „ | + | + | — | — | — | — |
| Sach. cerevisiae Lindner . | „ | + | — | — | — | — | — |
| Sach. cerevisiae Geisenhain | „ | + ? | ± | ± | — | — | — |
| Sach. Glutinis Geisenhain. | „ | + | ± | ± | — | — | — |
| Lufthefe Z. N. 41. . . . | „ | — | — | — | — | — | — |
| Lufthefe Z. N. 3 . . . . . | „ | + | + | — | — | — | — |
| Sacharomyces cerevisiae. . | „ | + | — | — | — | — | — |

Die Komplementbindung der uns zugänglichen Hefearten war von der unserer Soorstämme quantitativ deutlich verschieden. Der Titer hat gewöhnlich nicht über 1 : 10 betragen. Bei 1 : 20 war das Ergebnis meist schon negativ oder zweifelhaft. Und auch innerhalb dieser Konzentrationen waren deutliche quantitative Unterschiede in der Hemmung der Hämolyse gegenüber dem Verhalten bei Soor erkennbar. Deshalb scheint uns diese Methode auch zur Unterscheidung von Hefen brauchbar zu sein. Um aber in den seltenen zweifelhaften

Fällen dennoch eine sichere Entscheidung treffen zu können, zogen wir noch den Gärversuch heran, da Soor im Gegensatz zu allen hier in Betracht kommenden Hefen Saccharose nicht vergärt (*Brebeck* und *Fischer, Paltauf, Denecke, Hiekel*), während Maltose und Dextrose vergoren werden. Davon konnten wir uns durch etwa 60 Untersuchungen sicherer Soorstämme eindeutig überzeugen. Zur Anstellung des Gärversuches wurde eine 1%ige sauere Saccharosebouillonlösung mit den Stämmen beimpft, bis zu 8 Tagen bei 28° im Thermostat belassen und beobachtet.

Schließlich haben wir noch einige Schimmelarten zum Komplementversuch angesetzt, ohne daß es uns gelungen wäre, damit irgendeine Komplementablenkung zu erzielen. *Widal* und seine Mitarbeiter konnten gleichfalls mit Mucorineen, Penicillium, Aspergillus, Favus, Mikrosporon, Erythrasma, Trichophyton und Pityriasis versicolor weder Agglutination noch Komplementbindung gegenüber Soorserum erzielen.

Es erübrigt noch über das Verhalten von Sporotrichum Beurmanni und Aktinomyces, die gleichfalls im Komplementversuch untersucht wurden, kurz zu berichten. Während wir mit einem Stamm von Actinomyces hominis, der uns zur Verfügung stand, auch in der stärksten Serumkonzentration niemals Komplementfixation erzielen konnten, fanden wir die Angaben von *Widal* und seinen Schülern in bezug auf das Sporotrichum vollständig bestätigt, daß das Soorimmunserum mit Sporotrichosesporen [1]) stärkere Komplementablenkung gibt als mit Soorkonidien.

Es war nun naheliegend zu untersuchen, ob nicht auch das Serum soorkranker Säuglinge mit Soorconidien Komplement bindet. *Widal* hat im Jahre 1910 in Gemeinschaft mit *Abrami, Joltrain, Brissaut* und *Weill* gelegentlich der Untersuchungen über die Reaktionen des Serums Sporotrichöser gezeigt, daß das Serum von an Soor leidenden Kranken Soorconidien im Verhältnis 1:10 bis 1:50 agglutiniert, Sporotrichum Beurmanni

---

[1]) Die Herstellung der Emulsion von Sporotrichosesporen macht einigermaßen Schwierigkeiten, da die Kultur auf dem Nährboden ziemlich fest haftet. Wir verwandten gewöhnlich 8—14tägige Bierwürzeagarkulturen, die wir nach mehrstündiger Einwirkung von physiologischer Kochsalzlösung mittels einer Pinzette vom Nährboden loslösten. Dann wurde die Kultur in einer sterilen Reibschale unter allmählichem Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung fein verrieben und schließlich durch angefeuchtetes Filtrierpapier filtriert.

aber noch im Verhältnis von 1:50 bis 1:100. Dasselbe gelte auch von der Komplementfixation. Auch Aktinomykose solle sich wie Soor und Sporotrichum verhalten. Das Serum Sporotrichöser (8 Fälle) gab die gleiche Fixationsreaktion, ebenso Aktinomykosesera; überall bestand also die gleiche humorale Verwandtschaft zwischen Soor, Sporotrichose und Aktinomykose. Nach den Angaben dieser Autoren läßt sich auf diesem Wege entscheiden, ob ein Patient an Soor leidet, ja sogar ob er einen verborgenen Soorherd beherbergt oder nicht. Diese Untersuchungen betreffen im ganzen fünf Fälle und zwar zwei mit „bukkopharyngealem Soor" behaftete kavernöse Tuberkulosen; in einem dritten Falle ging die Serodiagnose dem Auftreten der Erkrankung voran und bewies so die Frühzeitigkeit der humoralen Reaktion. Ein weiterer Fall betraf eine junge Frau mit typhösem Fieber, welche während ihrer Erkrankung niemals Komplementfixation geliefert hat. Nach einiger Zeit trat eine Soorangina auf, und von diesem Tage an konnte dieses Serum agglutinieren und Komplement ablenken.

Und schließlich lieferte ein Typhuskranker mit einem über den Ösophagus und den ganzen Verdauungstrakt ausgebreiteten Soor positive Reaktionen.

Es ist zu verwundern, daß diese Ergebnisse *Widals* und seiner Mitarbeiter von pädiatrischer Seite niemals nachgeprüft worden sind und daß wir sie in der kinderärztlichen Literatur kaum irgendwo erwähnt finden. Sie scheinen uns ebenso interessant als wichtig zu sein, da sie gestatten in eine vielfach diskutierte und noch nicht geklärte Frage Licht zu bringen, in die Frage der Pathogenität und Bedeutung des Soor. Es ist bekannt, daß die Soorkrankheit nicht immer lokalisiert bleibt, sondern mitunter zu Metastasenbildung und allgemeiner Erkrankung führen kann, wie sie von *Zenker, Ribbert, Schmorl, Schmidt, Pineau, Heubner* und *Guidi* beschrieben wurde. Charakteristische Symptome, die auf eine Allgemeinerkrankung mit Soor schließen lassen, sind bis jetzt noch nicht festgestellt worden (*Plaut*). Wir nehmen an, daß die allgemeine Infektion auf dem Blutwege erfolgt. *Zenker, Vogel, Parrot, Heller, Daireuva* u. a. beobachteten, daß Soorfäden in die Gefäße hineinwachsen, *Heller,* dem wir die eingehendsten Untersuchungen auf diesem Gebiete verdanken, sogar in 36,3 % der untersuchten Fälle. Daß die Generalisation des Soor selten erfolgt, liegt nach *Plaut* an der durch die direkte Einwirkung des Soorerregers bedingten Thrombosierung der Gefäße, ferner daran,

daß die Soorfäden am Rande der Gefäße an der Eintrittsstelle festgehalten werden, also nicht leicht fortgespült werden können. Trotzdem meint *Moro*, daß Fälle von Soorsepsis häufiger seien, als man im allgemeinen annimmt. Herzpunktionen, die an der *Escherich*schen Klinik gleich post morten vorgenommen wurden, haben mehrere Male kulturelle Soorbefunde ergeben. Auch *Heller* schließt mit vollem Recht aus seinen bedeutsamen Befunden, daß der Soor in seiner Wertigkeit unterschätzt werde (zit. nach *Fischl*). Die beiden französischen Kliniker *Hutinel* und *Nobécourt* sind der Ansicht, daß der Soor kein gleichgültiges Ereignis sei, denn derselbe wirke auf das Gesamtbefinden der Kinder zurück. *Concetti* betont, daß er in manchen Fällen den Eindruck hatte, als handle es sich um eine von dem lokalen Prozesse ausgehende und zum letalen Siechtum führende Allgemeininfektion; er hält eine solche für durchaus nicht selten und wünscht eine genauere Untersuchung dieser, besonders in Anstalten zu beobachtenden Fälle. Zuletzt wäre die Annahme zu erwägen, daß die Soormykose der Haut der Säuglinge auf metastatischem Wege entstehe. Die Befunde *Hellers*, die an und für sich sehr wichtig sind, wurden an Leichen erhoben. Wenn auch durch die sinnreichen Versuche dieses Autors klar entschieden ist, daß die von ihm beobachteten Veränderungen nicht durch postmortales Wachstum der Soorpilze bedingt sind, so wäre immerhin die Erklärung möglich, daß diese erst kurz vor dem Tode bei vollständig darniederliegenden Abwehrkräften des Organismus erfolgten; sie gestatten also an und für sich noch keine Rückschlüsse auf die gewöhnliche Soorkrankheit, was die Bedeutung derselben bis zu einem gewissen Grade abschwächt. Mit der Komplementablenkung des Serums von Soorkranken haben wir die Möglichkeit gegeben, diese Untersuchungen in dieser Hinsicht zu ergänzen. Es ist nur schwer anzunehmen, daß eine ganz oberflächlich sitzende Sooraffektion das Serum spezifisch verändern und positive Seroreaktionen veranlassen könnte. Sind solche tatsächlich nachzuweisen, wie *Widal* und seine Mitarbeiter annehmen, so würde das wohl in dem Sinne sprechen, daß es sich bei der Soorkrankheit doch um tiefgreifende Schäden handle, zumindest dafür, daß Soorpilze oder gewisse Stoffwechselprodukte und Bestandteile derselben in die Blutbahn übertreten. Aus diesem Grunde wurden 20 verschiedene Sera von Soorkranken auf ihr Komplementbindungsvermögen mit Sooroonidien als Antigen untersucht. Zum Ver-

gleiche wurde neben den üblichen Kontrollen noch eines unserer Soorimmunsera eingestellt. Es folgen Auszüge aus den Krankengeschichten und aus den Versuchsprotokollen:

E. Sch. (Z. Nr. 4359) wurde am 14. 9. 1923 in der Landesgebäranstalt als 1. Kind einer 38jährigen Mutter geboren und am 21. 4. auf die Klinik aufgenommen. Der Säugling wird wegen Agalaktie der Mutter einer der besten Ammen der Anstalt angelegt und trinkt recht befriedigend. Trotzdem gedeiht er nur mäßig. Am 26. 4. tritt Mundsoor auf. Der aus dem Soorplaques gezüchtete Soorpilz wird zur Immunisierung von 6 Kaninchen verwendet und erzeugt bei 2 Tieren die oben geschilderte allgemeine Soormykose. Der Soor dauert trotz Behandlung bis zum 8. 6., also fast 6 Wochen an; das Kind gedeiht während dieser Zeit recht schlecht, ohne daß außer dem Soor ein pathologischer Befund erhoben werden könnte. Am 1. 7. tritt gelegentlich einer Pharyngitis abermals Soor auf; am 4. 7. wird dem Kinde Blut entnommen, und am nächsten Tage der Komplementbindungsversuch in der früher geschilderten Weise angesetzt. Als Antigen werden in 2 Versuchen 2 Eigenstämme verwendet, von denen der eine den Soorplaques, der andere dem Darme des Kindes entstammte. Bei sämtlichen Konzentrationen ist komplette Hämolyse eingetreten, während das Immunserum bis zum Titer von 1:50 deutlich gehemmt hat.

B. J. (Z. Nr. 4824), geboren am 26. 6. 1923, auf die Klinik aufgenommen am 3. 7. 1923. Das Kind erkrankte einige Tage nach der Aufnahme an einer von einem Pemphigus ausgehenden Sepsis. Am 7. 7. trat deutlicher Zungensoor auf, der bis zum Exitus letalis am 16. 7. anhielt. Am 12. 7. Blutentnahme und Komplementversuch. Als Antigen wurde derselbe Soorstamm wie im 1. Falle verwendet. Die Serumreaktion war vollständig negativ.

St. W. (Z. Nr. 4439), geboren am 14. 4. 1923, auf die Klinik am 7. 5. 1923 aufgenommen. Siebenmonatekind. Bei der Aufnahme Zungen- und Wangensoor, der bis zum 1. 6. bestehen bleibt. Am 30. 6. typischer Hautsoor beiderseits in der Glutaealgegend, der bis zum 14. 7. sichtbar ist. Am 12. 7. Blutentnahme und Komplementversuch, wobei der Eigenstamm als Antigen verwendet wird, der mit Soorimmunserum noch im Verhältnis 1:50 deutlich bindet. In allen Röhrchen komplette Hämolyse.

R. P. (Z. Nr. 4850), geboren am 27. 6. 1923, in die Findelanstalt am 6. 7. aufgenommen. Am 20. 7. deutlicher Wangensoor, der bis zum 7. 8. andauert. Am 29. 7. Komplementbindungsversuch; als Antigen Stamm R, der im gleichen Versuch mit Immunserum im Verhältnis 1:50 noch deutlich Hämolyse hemmt. Überall vollständige Hämolyse.

Z. E. (Z. Nr. 4919) wurde am 27. 6. als Zwillingskind geboren und am 17. 7. auf die Klinik aufgenommen. 18. 7. Zungen- und Wangensoor, der bis zum 2. 8. bestehen bleibt. 29. 7. Komplementbindungsversuch mit vollständig negativem Resultat.

Z. R. (Z. Nr. 4918), Zwillingskind, 27. 6. geboren und am 17. 7. aufgenommen. Am 23. 7. tritt Soor auf. Am 29. 7. wird Blut aus der Ferse genommen und die Komplementbindung mit Stamm R als Antigen geprüft. Negatives Resultat.

U. F. (Z. Nr. 4504), geboren am 6. 5. 1923, und auf die Klinik aufgenommen am 15. 5. Luetische Mutter. Kind zeigt ein kleinfleckiges makulöses Exanthem und wird mit einem Wismutpräparat (Tarbis) behandelt. Es

hat in den ersten 4 Wochen Mundsoor durchgemacht und erkrankt am 10. 7. an typischem Hautsoor, der 3 Wochen anhält. Am 27. 7. ergibt die Untersuchung des Serums keine Komplementfixation mit Soorantigen (Stamm R).

Ch. J. (Z. Nr. 4823) am 24. 6. 1923 in der Landesgebäranstalt mit Zange geboren und am 3. 7. in die Landesfindelanstalt aufgenommen. Vom 25. bis 30. 7. Zungen- und Wangensoor. Am 27. 7. Blutentnahme; am 29. 7. ergibt die Untersuchung des Serums auf Komplementbindung mit Soorantigen komplette Hämolyse in allen Röhrchen.

B. J. (Z. Nr. 5011), geboren am 31. 5. 1923, wurde am 1. 8. wegen Laktationspsychose der Mutter auf die Klinik aufgenommen. 9. 8. Ausgedehnter Zungen-, Wangen- und Hautsoor. 17. 8. Blutentnahme. Der Komplementbindungsversuch verläuft negativ.

K. F. betraf ein 14 Monate altes Kind unseres Ambulatoriums, das an einem rechtsseitigen Empyem litt. Aus dem durch Punktion gewonnenen Eiter konnten im hygienischen Institut soorähnliche Pilze gezüchtet werden. Der Komplementbindungsversuch mit dem Eigenstamm verlief negativ; da aber auch Soorimmunserum die Hämolyse nicht hemmte, wurde die Diagnose Soor fallen gelassen.

M. A. (Z. Nr. 4630) wurde am 23. 5. 1923 in der Gebäranstalt geboren und kam am 29. 5. auf der Klinik zur Aufnahme. Die Mutter war manifest luetisch; das Kind zeigte beiderseitige gonorrhöische Blennorrhöe. 11. 9. Ausgebreiteter Mundsoor, der bis zum 15. 9. andauert. Am 13. 9. Blutentnahme; am 14. 9. Komplementbindungsversuch, welcher in allen Röhrchen komplette Hämolyse ergibt.

P. D. (Z. Nr. 5184), geboren am 25. 8. 1923, wurde im Alter von 7 Tagen in die Landesfindelanstalt aufgenommen und erkrankte am 6. 9. an Mundsoor. Der Komplementbindungsversuch mit dem Soorstamm Sch. verlief vollständig negativ (14. 9.). Der Soor ist erst am 12. 9. geschwunden.

St. L. (Z. Nr. 5183) wurde am 27. 8. in der Gebäranstalt geboren und kam am 2. 9. auf die Klinik. Am 5. 9. trat Soor auf, der 12 Tage anhielt. Das Serum des Kindes gab am 14. 9. keine Komplementbindung; eine Wiederholung des Versuches am nächsten Tage verlief gleichfalls negativ.

V. V. (Z. Nr. 5196), geboren am 19. 8., aufgenommen am 4. 9. 1923. Am 15. 9. Soor an Zunge und Wangen. Am gleichen Tage wurde Blut entnommen und der Komplementbindungsversuch angestellt, der überall komplette Hämolyse ergab.

K. F. (Z. Nr. 5205) wurde am 30. 8. in der Landesgebäranstalt geboren und am 6. 9. in die Landesfindelanstalt aufgenommen. Vom 13. bis 18. 9. bestand deutlicher Zungen- und Wangensoor. Das Serum zeigte mit Soorantigen (Stamm Sch.) keine Hemmung der Hämolyse (15. 9.).

W. E. (Z. Nr. 5020) wurde am 29. 7. geboren und am 6. Lebenstage aufgenommen. Der Vater des Kindes war 14 Tage vor der Geburt des Kindes an tuberkulöser Meningitis gestorben; die Mutter starb bei der Geburt. Am 7. 8. fand sich beim Kinde ein ausgebreiteter Mundsoor. Komplementbindung konnte in dem am 8. 8. entnommenen Serum nicht nachgewiesen werden.

H. F. (Z. Nr. 5144), geboren am 18. 8., kam am 26. 8. auf der Klinik zur Aufnahme. Am 10. 9. trat Mundsoor auf. Am 15. 9. wurde mit dem Serum der Komplementbindungsversuch gemacht, der ein vollständig negatives Ergebnis hatte.

B. Z. (Z. Nr. 5091) wurde am 9. 8. 1923 auf der deutschen geburtshilflichen Klinik geboren, am 8. Lebenstage in der Landesfindelanstalt aufgenommen. Der Säugling erkrankte am 15. 9. an starkem Soor der Mundschleimhaut. Am gleichen Tage wurde Blut zum Komplementversuch abgenommen, der erfolglos verlief.

S. F., 2 Jahre alt, steht seit 4 Tagen in Behandlung des Ambulatoriums der Klinik mit einer sooähnlichen Affektion der Mundhöhle. Die kulturelle Untersuchung des Belages ergibt typische Soorkolonien mit ausschließlichen Soorconidien, welche im Komplementbindungsversuch als solche identifiziert wurden. Mit Soorimmunserum noch bei 1 :100 Hemmung der Hämolyse. Das Serum des Kindes zeigt am gleichen Tage im gleichen Versuch völlige Hämolyse in allen Röhrchen.

Ch. E.[1]), 19 Jahre alt, wurde vor 8 Tagen mit einer eitrigen Bauchfellentzündung in das Handelsspital aufgenommen und zeigte am 11. 10. eine sooähnliche Affektion der Zunge und der Wangenschleimhaut. Die Untersuchung des Mundabstriches im Mikroskop, im Kultur- und Komplementbindungsversuche (mit Soorimmunserum und dem fraglichen Soorstamm als Antigen) ergibt, daß es sich um sicheren Soor handelt. Das am nächsten Tage entnommene Blut gibt keine für Soor spezifischen Serumreaktionen. Der Patient ist einige Tage später der Peritonitis erlegen.

H. Fr.[1]), 54 Jahre alt, wurde wegen Inkarzeration einer Hernie im Handelsspital operiert und erkrankte 2 Tage nach der Operation an Mundsoor. Die kulturelle Untersuchung des Mundabstriches auf Bierwürzeagar ergab Soor, welcher auch mittels Seroreaktionen sichergestellt wurde. Patientin war zuckerkrank und schied Azeton im Harn aus. Am Tage nach dem Auftreten des Soor wurde Blut aus der Vene entnommen und die Komplementfixation des Patientenserums mit dem Soorstamm Sch. als Antigen geprüft. Das Ergebnis des Versuches ist in folgender Tabelle übersichtlich dargestellt.

Tafel IX.

| Antigen | Serum | 1:5 | 1:10 | 1:20 | 1:40 | 1:50 | 1:100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Soorstamm Sch. | Patientenserum | fast keine Hämolyse | fast keine Hämolyse | stark gelöst | komplett | komplett | komplett |
| " | Immunserum | keine Hämolyse | keine | keine | keine | keine | fast keine |

Dieses Resultat veranlaßte uns, den Versuch am nächsten Tage zu wiederholen. Wir verwandten diesmal als Antigen einen Soorstamm (T.), der in einem früheren Komplementbindungsversuch noch im Verhältnis von 1 : 100 deutlich die Hämolyse gehemmt hatte; ferner einen Stamm von Sporotrichum Beuermanni, von dem wir uns bei der Nachprüfung der Ergebnisse *Widals* und seiner Mitarbeiter überzeugt haben, daß es mit Soorserum stärker bindet als Soor, und schließlich den Eigenstamm (St.). Wir haben folgende Resultate erzielt:

[1]) Diese beiden Fälle wurden uns in entgegenkommender Weise vom Handelsspital zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle danke.

Tafel X.

| Antigen | Serum | 1:5 | 1:10 | 1:20 | 1:40 | 1:50 | 1:100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Soorstamm T | Patientenserum | 0 | 0 | fast komplett | komplett | komplett | komplett |
| Eigen-Soorstamm | " | 0 | 0 | " | " | " | " |
| Sporotrichose | " | 0 | 0 | 0 | 0 | fast komplett | " |
| Sporotrichose | Immunserum | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | fast komplett |
| Soorstamm Sch. | " | 0 | 0 | 0 | 0 | fast komplett | komplett |

*Wenn ich also die Ergebnisse unserer Untersuchungen über das Komplementbindungsvermögen der Sera von Soorkranken mit Soorantigen kurz zusammenfasse, so konnten wir in 20 verschiedenen Fällen nur einmal Komplementablenkung erzielen.* Unsere Ergebnisse stehen also im Gegensatz zu den Arbeiten von *Widal* und seinen Mitarbeitern. Es ist aber zu erwägen, daß das Material dieser Autoren von unserem wesentlich verschieden ist; während jene nur Sera 5 Erwachsener untersucht haben, betrafen unsere 20 Untersuchungen siebzehnmal Sera von Säuglingen. Unsere negativen Resultate könnten also mit der mangelhaften Entwicklung der humoralen Abwehrkräfte im frühen Säuglingsalter in Zusammenhang gebracht werden. Abgesehen davon, daß die Annahme einer solchen nicht unwidersprochen geblieben ist und durchaus noch nicht feststeht, spricht der negative Ausfall in den Fällen 19 und 20 (St. F., Ch. E.), welche ein 2jähriges Kind und eine 19jährige Patientin betreffen, gegen diese Erklärung. Die von uns untersuchten Fälle waren nicht nur ganz junge Säuglinge des ersten Lebenswochen (7), sondern auch solche im 2. Monat (5), im 3. Monat (4) und im 4. Monat (1). Was das Allgemeinbefinden unserer Soorkranken betrifft, so dürfte es im allgemeinen besser gewesen sein, als das der von *Widal* untersuchten, wie ja Erwachsene gewöhnlich erst dann soorkrank werden, wenn der Organismus sehr schwer geschädigt ist. Wir waren allerdings bemüht, auch solche Fälle für unsere Untersuchungen auszuwählen, bei denen die Sooraffektionen schon längere Zeit bestanden hat und die in ihrer Widerstandskraft geschwächt waren; so betraf der Fall St. W. (Z.-Nr. 4439) ein schwer septisches Kind, das einige Tage spätter der Sepsis erlag, Fall St. F. eine Patientin mit eitriger Peritonitis, die gleichfalls nach einigen Tagen starb, Fall E. Sch. (Z.-Nr. 4359) ein nicht gedeihendes Kind, bei dem die Sooraffektion fast 6 Wochen anhielt.

Trotzdem verlief der Komplementbindungsversuch in diesen Fällen ergebnislos. Bei der 54jährigen Frau, deren Serum in zwei Versuchen einigermaßen Komplementablenkung zeigte, möchten wir das Ergebnis mit ihrem Diabetes und der bestehenden Azetonurie in Zusammenhang bringen, da wir wissen, daß diese für das Auftreten der Mykose einen günstigen Boden abgeben. Letzteres scheint uns auch im Sinne von *Fischl* zu sprechen, welcher annimmt, daß nicht so sehr die sauere Reaktion der Mundhöhle als der niedrige Alkaleszenzgrad des Blutes und der Gewebe das Auftreten von Soor fördern. Die drei Fälle von Hautsoor gaben gleichfalls keine spezifischen Soorreaktionen im Serum, was wohl die an und für sich unwahrscheinliche Entstehung des Hautsoor auf metastatischem Wege abzulehnen gestattet. Wir haben schließlich bei der Entnahme von Blut zum Komplementbindungsversuch auf das Alter der Sooraffektion geachtet und das Blut bei ganz frischen und auch bei älteren Soorfällen entnommen, ohne daß der Ausgang der Versuche dadurch irgendwie beeinflußt worden wäre. Wir möchten also auf Grund des Ergebnisses unserer Untersuchungen der Ansicht zuneigen, daß der Soorpilz meist nur eine örtlich beschränkte Erkrankung hervorruft, und daß gewöhnlich weder er selbst noch Bestandteile von ihm in die Blutbahn gelangen, wenn nicht besondere Umstände sein Eindringen begünstigen.

## II.

Wir haben gelegentlich unserer Untersuchungen reichlich Gelegenheit gehabt, eine Reihe von sicheren Soorstämmen in ihrem biologischen und botanischen Verhalten zu beobachten und zu studieren. Alle unsere Kulturen von Soorpilzen wurden auf Bierwürzeagar (3 %) gezüchtet, der sich uns zu diesem Zwecke ganz außerordentlich bewährt hat. Das Untersuchungsmaterial wurde so gewonnen, daß der Mund des soorkranken Kindes durch Druck auf die Wangen geöffnet wurde; dann strichen wir mit einem gewöhnlichen Diphtheriewattebäuschchen die Mundschleimhaut gründlich ab und trugen das so gewonnene Substrat flächenhaft auf den Nährboden auf. Bei gleichmäßiger Temperatur von 37 ° bildete sich im Brutschrank im Verlauf von 2—3 Tagen ein dichter Rasen, der sich aus einzelnen etwa 1—2 cm großen, fettig glänzenden, wachsartigen, weißen bis hellgelben kuppenartigen, später mitunter konfluierten Kolonien zusammensetzte. Die Soorkulturen rochen an-

genehm säuerlich und alkoholartig. Wir legten Wert darauf, alle Stämme unter den gleichen Bedingungen zu züchten, um so ihr Verhalten vergleichen zu können und der vielfach diskutierten Frage näher zu treten, ob die Soorkrankheit durch einen einheitlichen Pilz oder verschiedene Arten oder Varietäten eines Pilzes hervorgerufen wird. Der Soorpilz erscheint bekanntlich als Hefe und Mycelbildner, und das veranlaßte seinerzeit *Stumpf* zwei verschiedene Pilzarten anzunehmen, worin ihm aber kein späterer Autor gefolgt ist. *Linossier* und *Roux* stellten fest, daß der Soorpilz in hohem Grade die Neigung zeige, Varietäten zu bilden. *Fischer* und *Brebeck* haben gleichfalls in ihren Arbeiten darauf hingewiesen, daß sich in den Soorplaques zwei verschiedene Varietäten finden, eine, welche größer ist und Bierwürzegelatine verflüssigt und eine seltenere, kleinere und nicht verflüssigende. *Noisette* hat dann wie schon oben erwähnt, die spezifischen Serumreaktionen zur Entscheidung dieser Frage angewendet und kam zu dem Resultat, daß für jede abweichende Form des Soorpilzes eine spezifische Reaktion besteht, wodurch er die Frage in dem Sinne für entschieden hält, daß es sich hier tatsächlich um verschiedene Arten handelt. *Plaut* weist darauf hin, daß die Beobachtungen von *Noisette* bisher weder bestätigt, noch überhaupt nachgeprüft worden sind. Gründliche Untersuchungen auf diesem Gebiete verdanken wir *Hiekel* aus dem Prager pflanzenphysiologischen Institute, welcher zwei verschiedene Varietäten annimmt, den Hyphen- und den Conidiensoor.

Wir konnten nun bei der Prüfung unserer Soorstämme im allgemeinen drei Gruppen unterscheiden. Wird eine auf Bierwürzeagar gezüchtete Kolonie in den ersten 48 Stunden mikroskopisch untersucht [1]), so finden sich fast ausnahmslos Conidien. Sie zeigen etwas ovale Form, sind 4—6 $\mu$ groß; die kleineren gruppieren sich gewöhnlich am Rande der Kolonie um eine oder mehrere größere in der Mitte. In der Folgezeit sehen wir nun einen deutlichen Unterschied im weiteren Verhalten. Bei einer Gruppe von Soorstämmen kommt es überhaupt nicht zur Hyphenbildung, auch nicht bei monatelanger Weiterzüchtung und Beobachtung und trotz der Anwendung von Nährmedien, welche sonst die Fadenbildung begünstigen, wie Zusatz von arabischem Gummi, Rohrzucker oder Dextrin.

---

[1]) Wir haben unsere mikroskopischen Präparate mit 10% Fuchsinlösung gefärbt, die sich uns sehr bewährt hat.

Ebensowenig kann hier Verdunkelung der Kultur durch Umhüllung der Petrischale mit schwarzem Papier Hyphenbildung hervorrufen, wodurch sonst das Fadenwachstum lebhaft angeregt wird. Wir finden in der Literatur einige wenige Mitteilungen über solche Stämme. So beschreibt *Heubner* einen Fall von Allgemeinerkrankung, die durch einen Soorpilz hervorgerufen worden war, der sich durch ausschließliches Conidienwachstum auszeichnete. *Hiekel* hat bei zwei Fällen welche aus dem hiesigen Kinderspitale stammten, ganz besonders große Neigung zum Conidienwachstum beobachtet, die auch nach einjähriger Kultur beibehalten wurde. Wir verfügen über eine ähnliche Beobachtung. Sie betrifft den Stamm Sch., dessen wir schon wiederholt Erwähnung getan haben. Wir haben die Kulturen dieses Soorstammes in verschiedenen Generationen mehr als 6 Monate hindurch beobachtet, ohne daß es gelungen wäre auch nur die geringste Hyphenbildung zu finden. Das gelang auch in flüssigen Nährmedien wie Bierwürze und sauerer Bouillon niemals, ebensowenig nach Zusatz von Mitteln, welche sonst die Hyphenbildung fördern, wie Rohrzucker, arabischem Gummi oder Dextrin. Der gleiche Soorpilz tötete nach intravenöser Injektion einer Öse zwei ausgewachsene Kaninchen in 48 Stunden. Bei der Sektion fand sich der oben beschriebene Befund der allgemeinen Soormykose mit reichlichen Conidien und Mycelien in jedem Schnitt. Was also trotz monatelanger Bemühungen in der Kultur nicht gelungen ist, konnte im Tierkörper binnen 48 Stunden zustande gebracht werden. Der aus dem Herzblut, der Leber, Niere und Galle reingezüchtete Pilz zeigt abermals nur reines Conidienwachstum, auch nach nochmaliger Tierpassage durch ein Kaninchen; er wurde später vier jungen Katzen verfüttert, hielt sich in der Mundhöhle der Tiere wochenlang, und konnte von hier wiederholt reingezüchtet werden, aber immer nur in Conidienform.

Bei der II. Gruppe unserer Soorstämme trat nach anfänglichem reinen Conidienwachstum Fadenbildung auf, wenn die Kulturen älter geworden waren, gewöhnlich am 7.—9. Tage, mitunter auch später. Um diese Zeit waren alle Übergänge von Hyphen zu beobachten, die sich zuerst in Form einer Streckung der Zellen zu erkennen gaben. Für diese Stämme trifft die Beobachtung von *Roux* und *Linnossier* zu, daß der Soor in Bierwürze erst in Conidien und, wenn aller Zucker verbraucht ist, in Hyphen wächst. Das Hyphenwachstum steht aber auch dann hinter dem überaus reichlichen Conidienwachstum wesentlich

zurück. Mangel an Sauerstoff fördert, wie *Hiekel* durch seine Stichkulturen in Bierwürzeagar zeigen konnte, gleichfalls die Bildung von Hyphen und deshalb finden sich diese gerade in den tieferen Schichten der Platte, in den submersen Kolonien. Die Fäden machen sich meist schon makroskopisch durch einen randständigen feinen stachelartigen Fadensaum kenntlich. Wir konnten oft gleichzeitig mit der Hyphenbildung eine deutliche Fältelung und Wulstung der Kultur beobachten, die äußerlich an das Aussehen von Kulturen des Kartoffelbazillus erinnerte; sie scheint uns rein physikalisch durch lebhafteres Wachstum an der Oberfläche der Kolonien und durch die Austrocknung des Nährbodens bedingt zu sein. Warum wir diese Faltenbildung häufiger bei Hyphen- als bei Conidiensoor beobachteten, ist nicht recht zu erklären.

Als III. Gruppe haben wir schließlich jene Soorpilze zusammengefaßt, welche sich durch ein Vorherrschen des Hyphenwachstums gegenüber dem Conidienwachstum auszeichneten. Hier kam es meist schon am zweiten, spätestens aber am dritten Tage zur Fadenbildung, und diese beherrschte das mikroskopische Bild. Wir konnten dabei die bereits bekannte Tatsache bestätigen, daß die Neigung Hyphen zu bilden, der Fähigkeit, Dauersporen hervorzubringen, parallel gehe. Es scheint als ob Conidien und Dauersporen einander ersetzten, indem gerade bei den Conidiensooren Dauersporen nur höchst vereinzelt gesehen wurden, während der Hyphensoor, der die Dauersporen reichlich bildet, selten in Conidien wächst (*Hiekel*). Die Dauersporen sind kugelige, mit Körnchen gefüllte Gebilde, ungefähr dreimal größer als die Conidien und mit dicken, stark lichtbrechenden Membranen umgeben. Soorpilze mit ausschließlicher Hyphenbildung wie sie *Noisette*, allerdings nur selten, beobachtet hat, fanden wir unter unseren Stämmen niemals. Makroskopisch zeigen diese Kulturen ganz besonders häufig Wulstung und Saumbildung, mitunter sind sie matter als die der oben beschriebenen Gruppen. Die Soorfäden sind verschieden lang und dick, doppelt konturiert, zeigen Einschlüsse wie Tröpfchen, Granula, Vakuolen und sind deutlich septiert. Die Tendenz zur Faden- oder Conidienbildung ist also nur bis zu einem geringen Grade vom Nährboden abhängig, letzten Endes aber an die Art gebunden und vererbbar.

Unsere Beobachtungen decken sich in bezug auf Conidien- und Hyphenbildung völlig mit den Angaben von *Hiekel*, daß „der Soorpilz eine Formenreihe darstelle, die nach zwei End-

punkten variiere und deren Endglieder zwei wohl unterscheidbare Varietäten darstelle, den Conidiensoor und den Hyphensoor. Bei dem ersteren besteht große Neigung zum Conidienwachstum, er ist aber in der Art des Wachstums durch äußere Faktoren beeinflußbar. Bei dem zweiten wird auf allen gebräuchlichen Nährböden ein reich verzweigtes, aus farblosen langen gegliederten Hyphen bestehendes Mycel gefunden, es besteht große Neigung zum Hyphenwachstum, das durch äußere Faktoren meist gar nicht beeinflußbar ist." Unsere beiden ersten Gruppen entsprechen also dem Conidiensoor, die dritte dem Hyphensoor *Hiekels*. Es erscheint erwähnenswert, daß es uns gelungen ist, die beiden Varietäten gleichzeitig aus dem Munde eines Individuums zu züchten und rein zu verimpfen.

Wir hatten Gelegenheit, noch eine andere Varietät des Soorpilzes zu beobachten. *Fischer* und *Brebeck* haben als die ersten eine kleinsporige Varietät beschrieben, die später noch von *Guidi*, *Galli-Valerio* und *Maresch* gesehen wurde. *Plaut* sagt von ihr „daß sie äußerst selten zu sein scheine und wie ein Soorpilz en miniature ohne oder mit sehr seltener Fadenbildung aussehe". Dieser Pilz ist außer durch seine Kleinheit noch dadurch charakterisiert, daß er im Gegensatz zu allen übrigen Soorformen Bierwürzegelatine nicht verflüssigt [1]). Unser Soorstamm zeigte gleichfalls diese Eigenschaft eindeutig; seine Conidien waren etwa 2—3 $\mu$ groß, und es fanden sich reichlich zarte, septierte Hyphen.

Schließlich konnten wir noch eine besondere Varietät unter unseren Soorstämmen zweimal beobachten, bei der die Conidien deutlich zylindrische Gestalt aufwiesen.

Wir haben die spezifischen Serumreaktionen zum Studium der verschiedenen Formen des Soorpilzes mit herangezogen und konnten mit Hilfe dieser Methode feststellen, daß die Soorstämme unserer ersten und zweiten Gruppe sich ganz gleichartig in ihrem Komplementbindungsvermögen verhalten, daß sich aber zwischen diesen und der dritten Gruppe gewisse quantitative Verschiedenheiten ergeben. Wir fanden nämlich, daß die beiden Hyphensoore (Stamm K und Ko) und der kleinsporige Stamm B erst in einer Konzentration von 1:20 des

[1]) Der Versuch, Bierwürzegelatine zu verflüssigen, wurde so angestellt, daß Aufschwemmungen von Soorkulturen in physiologischer Kochsalzlösung mit verflüssigter Bierwürzegelatine durchschüttelt wurden. Mit dieser Mischung wurden Platten gegossen. Soorplatten waren nach 8 Tagen regelmäßig verflüssigt.

Immunserums eindeutige Komplementablenkung zeigten. Diese Stämme näherten sich also bereits in dieser Hinsicht den Hefen, unterschieden sich aber von diesen, abgesehen von ihrem Verhalten im Gärversuche, noch dadurch, daß die Hefen doch erst in noch höherer Konzentration des Immunserums positive Resultate gaben. Auffallend ist, daß andere Hyphensoore (Stamm Scha. und Fi.) noch im Verhältnis von 1:50 gebunden haben; es verhalten sich also verschiedene Stämme von Hyphensoor serologisch nicht gleich, was für gewisse weitere Verschiedenheiten innerhalb dieser Gruppe zu sprechen scheint, die sich bisher unserer Kenntnis entziehen. Unsere Beobachtungen sprechen also nur bis zu einem gewissen Grade im Sinne von *Noisette*, der „für jede abweichende Form des Soorpilzes spezifische Seroreaktionen" gefunden hat. Diese haben sich in unseren Versuchen nicht ergeben, wohl aber hat sich ein quantitativer Unterschied im Verhalten der Seroreaktionen gegenüber einigen besonderen Soorformen gezeigt. Wir möchten deshalb diese nicht als verschiedene Pilzarten, sondern nur als Varietäten eines Soorpilzes auffassen und *Roux* und *Linossier* recht geben, wenn sie sagen, daß der Soorpilz Neigung zeige, Varietäten zu bilden. Es scheint uns beachtenswert, daß Hefen mit unseren Soorsera nur schwache Reaktionen gegeben haben. Diese Gruppenreaktion berechtigt vielleicht doch, eine gewisse Verwandtschaft zwischen Soor und Hefen anzunehmen.

Was nun die Häufigkeit der verschiedenen Soorvarietäten, besonders das zahlenmäßige Verhalten von Hyphen- zu Conidiensoor anbelangt, so liegen darüber nur sehr spärliche Mitteilungen vor. *Noisette* fand unter 31 Fällen von Soor zwölfmal die Hefeform (28,7 %) und neunzehnmal (61,19 %) Hefe und Fäden, nur ganz selten Fäden allein. *Hiekel* hält die Conidienform für häufiger als Hyphensoore, denn unter den aus dem deutschen Kinderspital in Prag stammenden Sooren fand er nur einmal Hyphensoor. Wir haben gleichfalls 31 Soorstämme in dieser Hinsicht geprüft; 5 davon waren Hyphensoore, 21 Conidiensoore im Sinne von *Hiekel*. Der Gegensatz zwischen den Ergebnissen *Hiekels* und unserer eigenen einerseits und den Resultaten von *Noisette* andererseits ist vielleicht durch örtliche Besonderheiten zu erklären, da das Material von *Hiekel* und unsere Fälle in Prag gesammelt wurden. Ferner beachtet *Noisette* bei seiner Einteilung weder das quantitative Verhältnis von Fadenbildung zum Conidienwachstum bei den mycelbildenden Stämmen, noch den Zeitpunkt des Auftretens der Hyphen.

### *b) Klinischer Teil.*

Diese Studien über das biologische und morphologische Verhalten des Soorpilzes gaben uns also sichere Anhaltspunkte für die Identifizierung des Soorpilzes an die Hand, so daß wir jetzt daran gehen konnten, sein Verhalten im menschlichen Organismus zu studieren. Wir legten, wie schon oben erwähnt wurde, Wert darauf, unsere Untersuchungen nicht erst mit dem Einsetzen des manifesten Soor zu beginnen, sondern diese besonders auf das Vorstadium desselben auszudehnen, auf den latenten Mikrobismus. Denn nur so schien es uns möglich, über den Weg und den Zeitpunkt der Infektion Aufklärung zu erlangen.

Wir suchten vorerst festzustellen, wann bei unserem Säuglingsmaterial die Soorkrankheit aufzutreten pflegt. Um auch über die ersten Lebenstage Übersicht zu bekommen, erstreckten wir unsere Beobachtungen auch auf das Material der deutschen geburtshilflichen Klinik, das uns zu dieser und den folgenden Untersuchungen bereitwilligst zur Verfügung gestellt wurde, wofür ich dem Vorstande der Klinik Herrn Professor *Wagner* auch an dieser Stelle verbindlichst danke. Es entfielen nun auf 1000 Neugeborene der geburtshilflichen Klinik im Alter von 1—10 Lebenstagen 24 (2,4 %), auf 1000 Säuglinge der Kinderklinik in der Landesfindelanstalt im Alter von 6 Tagen bis zu 1 Jahr 246 Soorfälle (24,6 %). Es erscheint uns erwähnenswert, daß *Fischl* vor 37 Jahren auf den drei Abteilungen der gleichen Gebäranstalt fast dieselben Prozentzahlen erheben konnte. Sie haben damals 1,75—2,5 % betragen. *Valleix* (1839) gibt an, daß ungefähr der vierte Teil der an die Krankenabteilung der Findelanstalt transferierten Kinder von Soor befallen war. Es erhellt also aus dem Vergleich unserer Statistik mit früheren, daß die Häufigkeit der Soorkrankheit im Laufe der Zeit keine wesentliche Änderung erfahren hat. Unsere 270 Soorfälle verteilen sich auf die einzelnen Altersstufen folgendermaßen: (Siehe nächste Seite Tafel XI.)

*Es ergibt sich also, daß die Soorkrankheit in unserem Material die ersten vier Lebenstage völlig verschont läßt und frühestens am fünften Tage auftritt.* Von da an nimmt die Frequenz der Erkrankung außerordentlich rasch zu und erreicht in der zweiten Lebenswoche bereits den Höhepunkt (124 Fälle = 45,9 %). In der Folgezeit sinkt sie in der dritten Woche auf 48 Fälle (17,7 %), in der vierten auf 35 (12,9 %). Im zweiten Lebensmonat beträgt sie nur noch 24, im dritten 5, und nachher

Tafel XI.

| Alter des Kindes | | Zahl der Soorfälle | | |
|---|---|---|---|---|
| Lebenstage | Wochen | pro Tag | pro Woche | auf Gesamtzahl der Soorfälle |
| 1 2 3 4 | I | 0 | | |
| 5 | | 2 | 26 | 9,6 Proz. |
| 6 | | 6 | | |
| 7 | | 18 | | |
| 8 | II | 23 | 124 | 45,9 „ |
| 9 | | 25 | | |
| 10 | | 18 | | |
| 11 | | 11 | | |
| 12 | | 15 | | |
| 13 | | 18 | | |
| 14 | | 14 | | |
| | III | | 48 | 17,7 „ |
| | IV | | 35 | 12,9 „ |
| | V | | 9 | 3,3 „ |
| | VI | | 7 | 2,5 „ |
| | VII | | 4 | 1,4 „ |
| | VIII | | 4 | 1,4 „ |
| | III Monat | | 5 im Monat | 1,8 „ |
| | IV „ | | 2 „ „ | 0,7 „ |
| | V „ | | 2 „ „ | 0,7 „ |
| | VI „ | | 0 „ „ | 0 „ |
| | VII „ | | 1 „ „ | 0,3 „ |
| | VIII „ | | 1 „ „ | 0,3 „ |
| | IX „ | | 1 „ „ | 0,3 „ |
| | X „ | | 1 „ „ | 0,3 „ |
| | XI, XII „ | | 0 „ „ | 0 „ |

bis zum Ende des ersten Lebensjahres übersteigt sie niemals die Zahl 2.

Wir haben auch die Jahreszeit in Betracht gezogen, um zu ermitteln, ob sich nicht irgendwelche jahreszeitlichen Schwankungen in der Soorfrequenz ergeben. Die folgende Tabelle zeigt, daß solche nicht bestehen.

Tafel XII.

| Monat | Soor | Monat | Soor | Monat | Soor | Monat | Soor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Januar . . . | 29 | April. . . . | 18 | Juli . . . . | 29 | Oktober . . | 15 |
| Februar . . | 17 | Mai . . . . | 26 | August . . | 23 | November . | 12 |
| März . . . . | 19 | Juni . . . . | 21 | September . | 19 | Dezember . | 18 |

Unsere Untersuchungen stehen im Gegensatz zu den Angaben, die wir bei *Tordeus* finden; er zitiert *Lebravillier* und *Brillard,* welche aus ihren Statistiken ableiten, daß die heiße Jahreszeit ganz besonders das Auftreten von Soor begünstige. *Soltmann* kommt zu dem gleichen Schluß wie wir, daß Jahreszeit und Temperatur nicht von sonderlichem Einfluß auf die Entstehung des Soor zu sein scheinen. Wir stimmen ihm aber

nicht zu, wenn er meint, daß die Soorkrankheit „vielleicht zur Zeit der feuchten Niederschläge etwas häufiger zu finden wäre“.

Unter unseren 270 Soorfällen fanden sich 4, die als sicherer Hautsoor anzusprechen waren. Die Kenntnis dieser Soormykose des Säuglings scheint uns einen bedeutsamen Fortschritt in der Klinik der Soorkrankheit zu bilden. *Steinert* hat noch vor drei Jahren aus unserer Klinik berichtet, daß seine Bemühungen, eine Soorerkrankung der Haut nachzuweisen, erfolglos geblieben sind und meinte, sie dürfte ebenso selten sein wie die Beobachtungen von Allgemeininfektion mit Soor. Intensives Studium dieser Frage hat seither unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete wesentlich gefördert, und wir sehen jetzt auf der Klinik und im Ambulatorium häufig genug sichere Fälle von Hautsoor; ihre Zahl beläuft sich in den letzten zwei Jahren auf 24, zwei wurden im Verein deutscher Ärzte demonstriert (*Winternitz, Wreger*). Wir haben anfangs den verschiedenartigsten Bläschen und Pusteln auf der Haut unsere Aufmerksamkeit zugewendet, da *Ibrahim,* der Entdecker des Hautsoor, in seiner Publikation im Jahre 1911 gerade die Bläschenbildung für das Charakteristikum des Hautsoor hielt. Es gelang ihm in 6 Fällen im eitrigen Inhalt von Bläschen, die in der Umgebung des Genitales gelegen waren, Soorpilze mikroskopisch und kulturell festzustellen; im übrigen vermochte er keinerlei pathognostische Symptome anzugeben und meinte, „die Diagnose müsse stets dann in Betracht gezogen werden, wenn es sich um Bläscheneruptionen bei einem Säugling der ersten Lebenswochen handle, der an einer Soorerkrankung der Mundhöhle leidet“. Die Abheilung schien insofern etwas Charakteristisches zu haben, als in den meisten Fällen größere Hautschuppen sich losblätterten.

Es ist nun ganz auffallend, daß seit der Mitteilung von *Ibrahim* (1911) in der pädiatrischen Literatur der Hautsoor niemals mehr erwähnt wurde, mit Ausnahme einer Demonstration in der Vereinigung sächsisch-thüringischer Kinderärzte durch *Hohlfeld* (1914). Wohl aber in der dermatologischen Literatur. Die Befunde *Ibrahims* wurden durch den Dermatologen *Beck* bestätigt, der die Affektion zuerst ohne Kenntnis der *Ibrahim*schen Mitteilung unter dem Namen Erythema mycoticum infantile beschrieb, später aber sein Krankheitsbild mit dem *Ibrahims* identifizierte (zitiert nach *Kaufmann-Wolf*). Eine sehr ausführliche und interessante Mitteilung verdanken wir der vor

kurzem verstorbenen *Kaufmann-Wolf*. Sie bringt die Soormykose der Säuglinge in eine Gruppe mit Erythrasma und Pityriasis versicolor, besonders aber mit der Bademykose und der von ihr beschriebenen interdigitalen Soormykose der Erwachsenen. Sie hat gefunden, „daß diese Säuglingsmykose in Berlin keineswegs selten ist", und weist auf eine bis jetzt nicht erwähnte, recht häufige, bisweilen isoliert auftretende Lokalisation hin, nämlich an den Handtellern und in den Interdigitalräumen. Die Haut dieser Flächen erscheint mazeriert, weißlich getrübt; manchmal lassen sich bestehende oder bereits geborstene Bläschen nachweisen. „In seltenen Fällen treten scharfbegrenzte, trichophytieähnliche Herde mit Schuppen- und Pustelbildung auf." Es ist nicht uninteressant, daß *Kaufmann-Wolf* als Kriterium des Soor auch das Verhalten des Pilzes innerhalb der Haut heranzieht. Die Hyphomyzeten sollen in der Haut nur stets in Fadenform erscheinen, die Blastomyzeten in Sproßform und der Soor in Faden- und Sproßform wie auf den Schleimhäuten.

Das Serum einer Patientin, welche an einer interdigitalen Soormykose litt, agglutinierte Sporen von Sporotrichose bis 1 : 120, Sporen einer Laboratoriumskultur von Soor 1 : 20. Um die Frage, ob Soorpilze wirklich in der Haut wuchern können zur Entscheidung zu bringen, wurden Impfungen mit echten Soorstämmen vorgenommen. Sowohl auf der Haut des Säuglings und des Kindes, als auf der des Erwachsenen konnte nach einigen Tagen Pilzwachstum nachgewiesen werden.

Solange wir typische, gefüllte Bläschen- und Eiterpusteln im Sinne von Staphylomykose oder Pemphigusbläschen für Kriterien des Hautsoor gehalten haben, konnten wir niemals einen solchen finden, obwohl sehr eifrig danach gesucht wurde[1]. Die Soormykose unserer Säuglinge zeigt sich in der Zirkumanal- und Glutäalgegend oder in den Genitokruralfalten, manchmal bis in die Unterbauchgegend reichend, seltener am Halse oder diffus über dem ganzen Stamme, oft in Form eines Intertrigo oder eines zusammenfließenden Erythems, mitunter als scharfbegrenzte, leicht schuppende hyperämische plaquesartige Herde. Die Primäreffloreszenzen bilden graugelbe bis weißlich getrübte wie mazeriert aussehende, zentral eingesunkene bläschenförmige epidermoidale Abhebungen, die einzeln stehen

[1] *Rajka* hebt hervor, daß auch in dem von ihm beobachteten Falle Bläschenbildung, wie sie *Ibrahim* beschreibt, nicht beobachtet wurde.

oder konfluieren. Besonders charakteristisch scheint uns der epidermoidale Fransensaum zu sein, der sich bei einzelstehenden wie bei gruppierten, besonders bei älteren und im Abheilen befindlichen Effloreszenzen typisch randständig nachweisen läßt. Die plaquesartigen Herde lassen mitunter im ersten Augenblick diagnostische Zweifel gegenüber Lues aufkommen, worauf vor kurzem *Fischl* aufmerksam gemacht hat.

Unsere Fälle von Hautsoor unterscheiden sich dadurch von denen *Ibrahims*, daß Mundsoor nicht regelmäßig vorhanden war. Sehr oft war dieser nur anamnestisch nachweisbar und mitunter schon vor 4—6 Wochen abgelaufen. In vereinzelten Fällen trat er erst einige Tage nach dem Hautsoor auf, so in dem von *Winternitz* demonstrierten Falle, oder fehlte überhaupt. Im Mund und Darm der an Hautsoor erkrankten Kinder konnten wir aber jedesmal Soorpilze kulturell nachweisen. Von einer primären Ansiedlung des Pilzes auf der Haut, wie sie vor kurzem *Rajka* annimmt, da in seinem Falle im Munde keine Veränderungen vorhanden waren, kann also kaum gesprochen werden. Wir legten Wert darauf, in allen unseren Fällen die Diagnose durch die mikroskopische Untersuchung der mit Kalilauge aufgehellten Schuppen zu erhärten, und fanden hier jedesmal reichlich typische Conidien und Mycelfäden. Die Seroreaktionen der erkrankten Kinder mit Soorantigen hatten, wie schon oben erwähnt wurde, in allen untersuchten Fällen ein negatives Ergebnis.

Die Soormykose betrifft nicht nur ganz junge Kinder, sondern sie findet sich in allen Altersstufen des ersten Trimenons, ausnahmsweise auch bei älteren Säuglingen.

Schließlich möchten wir noch hervorheben, daß von unseren 270 soorkranken Kindern 218 (81 %) deutlich krank waren, während bei 52 (19 %) außer der Sooraffektion keine krankhafte Veränderung und keine Störung im Gedeihen nachweisbar war.

Es galt nun, die Verbreitung des Soorpilzes in der Mundhöhle gesunder Kinder zahlenmäßig festzustellen. Zu diesem Zwecke untersuchten wir 250 gesunde, nicht soorkranke Kinder in der oben angegebenen Weise. Wir brachten den Mund des Säuglings durch Druck auf die Wangen zum Öffnen, dann wurde mit einem Diphtheriewattebäuschchen die Mund-, Wangen- und Rachenschleimhaut abgestreift, und mit diesem Substrat eine Bierwürzeagarplatte (3 %) breit bestrichen. Die Platte kam dann in den Brutschrank, der konstant auf 37 $^{0}$

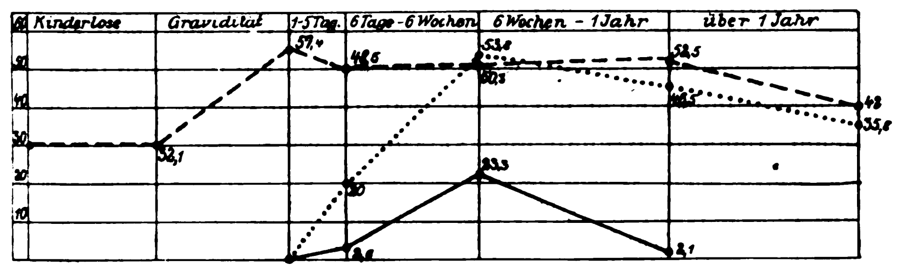
gehalten wurde. Wir verwandten zu unseren Untersuchungen gesunde Kinder verschiedener Altersstufen. Die erste Gruppe umfaßte Säuglinge des 1., 2., 3., 4., und 5. Lebenstages, um so einen Überblick über die Besiedlung der kindlichen Mundhöhle mit Soorkeimen in den ersten Lebenstagen zu erhalten, die gewöhnlich von manifestem Soor verschont bleiben. Die zweite Gruppe bildeten Säuglinge im Alter von 6 Tagen bis zu 6 Wochen, also jene Altersstufe, in welcher der Soor am häufigsten vorkommt. Die dritte Gruppe bestand aus Kindern, die über 6 Wochen und noch nicht ein Jahr alt waren, und schließlich die vierte Gruppe aus Kindern älter als ein Jahr. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Zusammenstellung deutlich ersichtlich:

Tafel XIII.

| Gruppe | Zahl der Fälle | Alter der Kinder | Soorkeime | Prozent | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 16 | 1 Tag | 0 | 0 | |
| | 23 | 2 Tage | 1 | 4,3 | |
| | 22 | 3 „ | 4 | 18,2 | |
| | 22 | 4 „ | 4 | 18,2 | |
| | 20 | 5 „ | 5 | 20,0 | |
| II | 65 { 43 Anstaltskinder<br>22 in häusl. Pflege } | 6 Tage—6 Wochen | 35 { 22<br>13 } | 53,8 | { 51,7<br>59,0 |
| III | 43 | 6 Wochen—1 Jahr | 20 | 46,5 | |
| IV | 39 | über 1 Jahr | 14 | 35.8 | |
| Summe | 250 | — | 83 | 33,2 | |

*Es ergibt sich also, daß der latente Soormikrobismus bereits in den ersten Lebenstagen auftreten kann.* Am ersten Lebenstage selbst haben wir ihn niemals gefunden, und auch bis zum fünften Tage scheint er nicht häufig zu sein. Von da an nimmt er aber an Frequenz rasch zu und erreicht mit 52,8 % der 65 untersuchten Fälle in der Altersstufe von 6 Tagen bis zu 6 Wochen den Höhepunkt, also gerade in der Zeit, in welcher der manifeste Soor weitaus am häufigsten ist. Wir haben in dieser Gruppe (III) zwei verschiedene Arten von Säuglingen vergleichsweise vereinigt: Kinder, welche in der Gebäranstalt geboren wurden und dann Pfleglinge der Landesfindelanstalt waren, und solche, welche seit Geburt in häuslicher Pflege standen und nur in das Ambulatorium unserer Klinik gebracht wurden. Es ergab sich, daß bei diesen beiden Gruppen von Säuglingen kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit des Soorpilzes bestand, indem dieser bei den Anstaltskindern in 51,7 %, bei den andern in 59 % in der Mundhöhle zu finden

war. Dieser Umstand erscheint uns geeignet, die Annahme zu widerlegen, daß der Soorpilz in Findelanstalten endemisch vorkomme. Von der 6. Lebenswoche an wird der Soorpilz im Munde gesunder Kinder etwas seltener, bleibt aber trotzdem auch bei Kindern, die älter als ein Jahr sind, ziemlich verbreitet (35,8 %). Vergleichen wir diese Ergebnisse mit jenen, die wir beim manifesten Soor gefunden haben, so ergibt sich das Verhältnis, wie es kurvenmäßig in der folgenden Tabelle dargestellt ist: (Tafel XIV.)




Tafel XIV. ——— Zahl der Soorfälle . , . . . . latenter Soormikrobismus der Kinder, - - - - - latenter Soormikrobismus der Mütter.

Der latente Soor setzt also früher ein und findet sich weit häufiger als die manifeste Soorkrankheit; er kommt auch bei älteren Säuglingen und Kindern jenseits des Säuglingsalters im Gegensatz zur Sooraffektion relativ oft vor.

Was nun das kulturelle und morphologische Verhalten der aus manifestem und latentem Mundsoor gezüchteten Soorpilze anbelangt, so ergaben sich keine Verschiedenheiten, auch nicht in bezug auf das Vermögen, mit Soorimmunserum Komplement zu binden. Es bestand aber ein deutlicher Unterschied in der Zahl der auf der Bierwürzeagarplatte aufgegangenen Soorkolonien. Während wir bei manifesten Sooraffektionen einen dichten, meist konfluierten Soorrasen auf der Platte vor uns hatten, waren bei latentem Soor leicht zählbare, oft nur vereinzelte gut abgrenzbare Kolonien sichtbar. Wir hatten wiederholt Gelegenheit, bei täglichen fortlaufenden Untersuchungen auf Fälle zu stoßen, bei denen der latente Soormikrobismus gerade im Begriffe war, in die manifeste Soorkrankheit überzugehen. Wir konnten diesen Zustand aus den Plattenkulturen geradezu diagnostizieren, indem die Kolonien deutlich zahlreicher wurden und in den einzelnen aufeinanderfolgenden Platten immer dichter bis zu einem konfluierten Pilzrasen an-

einanderrückten. Diese rasche und starke Vermehrung der Soorkeime geht also dem Übergreifen auf die Schleimhaut und der Haftung auf derselben voran und scheint beides wahrscheinlich erst zu bewirken. Das Eindringen der Soorpilze hat dann die Hyphenbildung zur Folge. Auch das Gegenteil, das Seltenerwerden der Soorkolonien nach Ablauf der Soorkrankheit wurde von uns wiederholt beobachtet. Dieses Verhalten spricht eindeutig dafür, daß unmittelbar vor Ausbruch der Sooraffektion Verhältnisse eintreten, welche eine rasche Vermehrung der Soorpilze in der Mundhöhle des Säuglings begünstigen und herbeiführen. Worin diese letzten Endes bestehen, entzieht sich noch immer unserer Kenntnis; sicher ist nur, daß jede Erkrankung des Kindes in diesem Sinne wirken kann. Schließlich ist dieser Punkt nicht nur in der Soorfrage ungelöst; auch von vielen anderen Krankheitserregern, die lange ganz unschädlich für den sie beherbergenden Organismus sind, wissen wir nicht, aus welchem Grunde sie plötzlich ihre Harmlosigkeit verlieren und Krankheitserscheinungen hervorzurufen imstande sind. Die Soorkrankheit geht nach Ablauf der manifesten Erscheinungen wieder in das Latenzstadium über, und wir konnten uns durch Stichproben wiederholt überzeugen, daß noch monatelang nachher Soorpilze reichlich im Munde zu finden waren. Es ist leicht einzusehen, daß unter diesen Umständen neuerliche Erkrankungen und Schäden, welche solche Kinder treffen, immer wieder Soorrezidive hervorrufen.

St. W. (Z. Nr. 4439), 14. 4. 1923 geboren und am 7. 5. auf die Klinik aufgenommen. Partus praematurus im 7. Monat. Am 7. 5. tritt Mund- und Wangensoor auf, der bis zum 1. 6. anhält. Aus Mund und Darm wird reichlich Conidiensoor gezüchtet. Am 11. 6. werden im Mund und Darm gleichfalls Soorkeime kulturell nachgewiesen; am 30. 6. erkrankt der Säugling an Hautsoor. Am 7. 7. ergibt die kulturelle Untersuchung von Mund und Darm abermals Soor, ebenso am 7. 8., also 3 Monate nach Ablauf der Sooraffektion; am 10. 8. wurde das Kind aus der Klinik entlassen.

Wir haben bei unseren Untersuchungen über den latenten Soormikrobismus in der Mundhöhle gesunder Kinder auch auf das Vorkommen von Soorpilzen im Darm geachtet, und bei allen unseren Fällen darauf untersucht. Einzelne Erwähnungen über Soorkeime im Darm und in den Fäzes von Kindern fanden sich bei *Escherich*, *Chiray*, *Sartory* und *Klemperer;* Soor wurde auch bei soorkranken Kindern im Darminhalt nachgewiesen; *Moro* meint, daß fast jeder Milchstuhl Soor enthalte. Eine systematische Untersuchung, welche über die Verbreitung von Soorkeimen im Darm Auskunft geben könnte und die Be-

ziehungen zum Soor des Mundes klarstellen würde, finden wir nirgends. Zum Zwecke unserer Untersuchungen wurde nach Reinigung der Analgegend mit Sublimatwatte eine ausgekochte Darmsonde ziemlich hoch in das Rektum eingeführt, dann der Inhalt des Sondenfensters mit einem Diphtheriewattebäuschchen ausgewischt und auf die Platte aufgetragen. Wir haben im ganzen 270 Kulturen aus dem Darm von Säuglingen auf Bierwürzeagar in dieser Weise angelegt (siehe Tafel XV). In 184 Fällen (68,1 %) fand sich übereinstimmend auf den aus Mundhöhle und Darm angelegten Platten kein Soor, womit wir uns im Gegensatz zu *Moro* befinden, welcher meinte, daß fast jeder Milchstuhl Soor enthalte. In 64 (23 %) Fällen, bei denen latente Soorpilze im Munde kulturell festgestellt worden waren, konnten wir den gleichen Soorstamm auch im Darme nachweisen. In 17 Fällen waren Soorkeime im Munde nachweisbar, ohne daß sie aus dem Darme gezüchtet werden konnten. 13 davon betrafen ganz junge Kinder der ersten acht Lebenstage, bei denen es wohl eben erst zur Besiedlung der Mundhöhle gekommen ist, ohne daß die Soorpilze schon bis zum untersten Teile des Darmes vorgedrungen wären; sie waren bei später vorgenommenen Untersuchungen regelmäßig auch hier zu finden. Dabei ergab sich, daß der Zeitraum zwischen dem Auftreten des Soorpilzes im Munde und im Darme etwa 2—3 Tage beträgt, nur ausnahmsweise wurde er schon vom Anfang an gleichzeitig im Mund und Darm nachgewiesen.

Tafel XV.

| Zahl der Fälle | Latenter Soor im Munde der Kinder | Latenter Soor im Darm der Kinder |
|---|---|---|
| 184 | 0 | 0 |
| 64 | 64 | 64 |
| 17 | 17 | 0 |
| 5 | — | 5 |
| 270 | 81 | 69 |

In 5 Fällen ergab die aus der Mundhöhle angelegte Kultur keine Soorpilze, während diese im Darme gefunden wurden. Schließlich wurden 20 soorkranke Säuglinge in dieser Richtung untersucht: Bei allen fanden sich Soorkeime im Darm, bei frischem Soor in den ersten Tagen meist nur vereinzelte Kolonien, die nach 2—3 Tagen angelegten Plattenkulturen zeigten sie aber ebenso dicht und zahlreich, wie wir sie bei Kulturen

aus der Mundhöhle soorkranker Kinder zu sehen gewohnt sind. Schon *Kehrer* konnte „in den mehreren Tagen der Brutwärme ausgesetzten Fäzes sowohl von gesunden wie von soorkranken Kindern Conidien in wechselnder Menge finden"; auch er hat „sie bei keinem der soorkranken Kinder vermißt, in den Fäzes der gesunden Kinder fehlten sie entweder oder waren spärlich, manchmal aber auch reichlich vorhanden." Auch aus dem ausgeheberten Mageninhalt soorkranker Kinder konnten wir regelmäßig Soor züchten.

Alle diese Befunde sprechen dafür, daß Soorkeime durch die Verdauungssäfte nicht zerstört werden, und daß ferner beim latenten Soormikrobismus nicht nur die Mundhöhle, sondern der ganze Verdauungstrakt mit Soorpilzen besiedelt wird. Sie gestatten ferner die Annahme, daß die Infektion mit Soor vom Munde her erfolgt. Schließlich sei hier nochmals hervorgehoben, daß wir bei Hautsoor jedesmal Soorpilze auf der Haut, im Mund und auch im Darm der Säuglinge mittels des Kulturverfahrens nachgewiesen haben.

Es war nun naheliegend, auch beim Erwachsenen nach Soorpilzen in der Mundhöhle zu fahnden, besonders bei den Müttern der von uns beobachteten Kinder. Es ist auffallend, daß, trotz der umfangreichen pädiatrischen Literatur über das Vorkommen des Soorpilzes in der Natur, über Soorkeime in der Mundhöhle Erwachsener überhaupt nichts vorliegt. Wir haben schon eingangs darauf hingewiesen, wo überall Soorkeime gesucht und gefunden wurden: In der Luft, auf Schnullern, in alten Sauggläsern, auf Warzenhütchen, in Trinkgefäßen, auf Badeschwämmen, am Bettzeug, an Gegenständen in der Umgebung soorkranker Säuglinge, im Badewasser, an den Händen und Fingernägeln der Kinder und des Wartepersonals, auf Blasinstrumenten, auf Sauerkohl. Was den mütterlichen Körper anbelangt, so finden wir Befunde über Soorpilze an den Brustwarzen der Nährerin (*Berend, Moro, Engel, Kehrer, Comby*) und im Genitale von Schwangeren und Wöchnerinnen (*Hausmann*). Die Brüste hat man nur insofern als Infektionsquelle angesehen, als durch sie Soor übertragen werden könne, wenn soorkranke und gesunde Kinder an derselben Brust angelegt würden, eine Ansicht, die nicht unwidersprochen geblieben ist (*A. Epstein*). *Hausmann* hat Soorpilze im Scheideninhalt von Schwangeren und Wöchnerinnen gefunden; er ist der Meinung, daß die Übertragung des Soor während des Durch-

trittes des Kindes durch den Geburtskanal erfolgt, worauf wir noch zu sprechen kommen.

Der Mundhöhle von Erwachsenen, auch von Müttern soorkranker Kinder wurde also bisher in dieser Hinsicht nur merkwürdig wenig Aufmerksamkeit geschenkt [1]). Nur der Botaniker *Hiekel* erwähnt gelegentlich seiner Untersuchungen „zur Morphologie und Physiologie des Soorpilzes", daß er dreimal im Munde gesunder Menschen und zwar weiblicher Personen einen Pilz fand, „der sich morphologisch genau so verhielt wie der Soorpilz, auch dieselbe Variabilität und Agarstichform zeigte". „Er hätte", sagt *Hiekel* „mit diesem identifiziert werden müssen, wenn der Tierversuch, den er leider nicht habe anstellen können, ein positives Ergebnis geliefert hätte."

Wir gingen nun daran, diese empfindliche Lücke in der Bearbeitung der Soorfrage auszufüllen, indem wir eine größere Anzahl von Frauen und Mädchen (260) untersuchten. Mund und Rachenschleimhaut wurden mit einem Diphtheriewattebäuschchen ausgewischt und damit eine Bierwürzeagarplatte bestrichen, die dann in den auf 37° gehaltenen Thermostaten gebracht wurde. Unser Untersuchungsmaterial teilt sich in mehrere Gruppen:

I. 47 Schwangere aus der deutschen geburtshilflichen Klinik der Landesgebäranstalt;

II. Wöchnerinnen, deren Kinder 1—10 Tage alt waren. Diese Untersuchungen wurden in 187 Kulturen durchgeführt, welche fortlaufend täglich oder über den Tag bei 32 Wöchnerinnen der Gebär- und der Landesfindelanstalt angelegt wurden.

III. Wöchnerinnen, deren Kinder im Alter von 10 Tagen bis zu 6 Wochen standen. Von 93 Kulturen betrafen 16 Mütter, bei denen der Kulturversuch nur einmal angestellt wurde und 16, bei denen wir fortlaufend 77 Kulturen angelegt haben.

IV. 46 Mütter, deren Kinder 6 Wochen bis 1 Jahr alt waren;

V. 47 Mütter mit Kindern über 1 Jahr (bis zu 11 Jahren).

---

[1]) Interessant ist, daß wir in der Literatur 2 Fälle finden, bei denen im 6. Monat der Gravidität Soorplaques aufgetreten sind (*Teissier, Srebrny*). Daneben fanden wir noch einzelne Fälle von Sooraffektionen bei Gesunden beschrieben (*Eichhorst, Fraenkel, Löri, Freudenberg, Srebrny*).

VI. Zur Ergänzung wurden noch 56 Mädchen und kinderlose, nicht gravide Frauen herangezogen, und zwar Schulschwestern der Krankenpflegerinnenschule (23), Schwestern der Gebäranstalt (12) und der Findelanstalt (15), sowie 6 Ärztinnen der Klinik.

Das Ergebnis ist in der nachfolgenden Tabelle übersichtlich zusammengestellt:

Tafel XVI.

| Zahl der Untersuchungen | Alter der Kinder und Mütter | Soor | Prozent | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|
| 56 | Kinderlose | 18 | 32,1 | 23 Schülerinnen d. Krankenpflegeschule. 12 Schwestern der Gebäranstalt. 15 Schwestern der Findelanstalt. 6 Ärztinnen der Findelanstalt. |
| 47 | Gravide | 27 | 57,4 | |
| 16 | 1 Lebenstag | 8 | 50 | Mütter d. Gebär- u. Findelanstalt |
| 26 | 2 Lebenstage | 15 | 57,6 | |
| 23 | 3 " | 11 | 47,6 | |
| 22 | 4 " | 10 | 55,4 | |
| 24 | 5 " | 9 | 37,5 | |
| 20 | 6 " | 7 | 35 | |
| 16 | 7 " | 8 | 50 | |
| 12 | 8 " | 7 | 58 | |
| 14 | 9 " | 8 | 57 | |
| 14 | 10 " | 8 | 57 | |
| Sa. 187 | 1—10 Lebenstage | 91 | 48,5 | |
| 93 | 10 Tage bis 6 Wochen | 47 | 50,5 | |
| 53 | 6 Wochen bis 1 Jahr | 28 | 52,8 | davon 28 in häusl. Pflege — 14; 25 in Anstaltspflege — 14 |
| 47 | über 1 Jahr | 20 | 42 | Nur in häuslicher Pflege. |
| Sa. 483 | — | 231 | 47,8 | |

Wir konnten also eine überraschend große Verbreitung des Soorpilzes im Munde gesunder Frauen feststellen, die im allgemeinen den latenten Soorkeimen im Munde der Kinder entspricht. Es hat dabei den deutlichen Anschein, daß der latente Soormikrobismus der Frauen zur Zeit der Gravidität häufiger wird; dann hält sich die Frequenz bis zum Ende des ersten Jahres auf der gleichen Höhe, um nachher wieder allmählich abzunehmen. Die Kurve, welche dieses Verhalten veranschaulicht, läuft also ähnlich wie die beiden anderen, welche den latenten Soor und die manifeste Soorkrankheit beim Kinde darstellen (siehe Tabelle XIV). Die Beschaffenheit des Gebisses

schien auf das Vorhandensein von Soorpilzen keinen Einfluß zu haben. Bei 21 graviden Frauen, welche durchweg ein gutes Gebiß hatten, fanden sich 13 (61 %) mit Soorpilzen im Munde.

Unsere Untersuchungen über die Häufigkeit der Soorkrankheit, über den latenten Soormikrobismus beim Kinde und bei der Mutter haben also eine bemerkenswerte Übereinstimmung ergeben; wir fanden ferner, daß Soorpilze im Munde der Mütter und Kinder in der 2.—6. Lebenswoche des Säuglings gleich häufig sind (50, 54 %). Das scheint uns auf einen gewissen Zusammenhang zwischen den Soorpilzen des mütterlichen und kindlichen Mundes hinzuweisen. Um dieser Frage näherzutreten, wurden Neugeborene gleichzeitig mit den Müttern möglichst von der Geburt an fortlaufend untersucht, und zwar so, daß immer zugleich vom Mund und Darm des Kindes und vom Munde und den Brustwarzen der Mütter abgeimpft wurde. Dadurch konnten die Wechselbeziehungen zwischen den Soorkeimen der Mutter und denen des Kindes am ehesten geklärt werden. 25 Fälle, die in der geburtshilflichen Klinik der Landesgebäranstalt geboren und gewöhnlich am siebenten Tage in unsere Klinik aufgenommen wurden, haben wir in dieser Weise geprüft; einige waren bereits in der Schwangerschaft untersucht worden [1]). Die Genitalflora von Graviden und Wöchnerinnen haben wir unbeachtet gelassen, weil durch diese Untersuchungen eine gewisse Infektionsgefahr gegeben zu sein schien, die wir vermieden wissen wollten. Wir haben als Ersatz dafür in einzelnen Fällen von der Kopfhaut beim Durchtritt durch den Geburtsschlauch oder unmittelbar nach der Geburt abgeimpft. Auf der geburtshilflichen Klinik besteht ferner der Brauch, asphyktisch geborenen Kindern gleich nach der Geburt den Magen zu spülen. Diese Spülwässer wurden uns mehrere Monate hindurch zur Untersuchung zur Verfügung gestellt. Wir möchten gleich vorwegnehmen, daß von uns bei den direkten Abstrichen der kindlichen Kopfhaut nur einmal, bei der kulturellen Untersuchung des Sedimentes solcher Spülwässer niemals Soorpilze gezüchtet wurden.

Unsere Ergebnisse werden durch die folgenden tabellarischen Zusammenstellungen veranschaulicht. Die erste Gruppe besteht aus 8 Fällen (I—VIII) welche wir von der Gravidität

---

[1]) Die Zahl der Plattenkulturen, welche zu diesen Untersuchungen notwendig waren, hat 880 betragen, ohne die, welche zur Weiterimpfung angelegt werden mußten.

der Mütter, oder vom ersten Lebenstage an bis zur manifesten Soorkrankheit des Säuglings fortlaufend untersucht haben (Tabelle XVII). Hier konnten jedesmal Soorkeime im Munde der Mutter vor dem Auftreten im kindlichen Munde nachgewiesen werden. Wir haben schon früher erwähnt, daß sich die Entwicklung der Sooraffektion durch ein reichliches und dichtes Wachstum der Soorkolonien bemerkbar machte, der bestehenden Soorkrankheit entsprach ein dichter Soorrasen auf der Platte. Diese Fälle gestatten uns gleichzeitig die Dauer einer eventuellen Inkubation zu bemessen; sie schwankte zwischen 4 und 13 Tagen. Sie scheint also länger zu sein als nach dem Verhalten im Tierversuch anzunehmen war. *Plaut* konnte bei Impfungen auf der Kropfschleimhaut von Tauben schon nach 24 Stunden die ersten Soorhäufchen beobachten.

Dieser Gruppe möchten wir nun jene Fälle gegenüberstellen, bei denen keine oder nur sehr spärliche Soorpilze in der Mundhöhle der Mütter nachweisbar waren, und bei welchen die Besiedlung des kindlichen Mundes in der Zeit der Beobachtung ausgeblieben ist oder Soorkeime nur vorübergehend kurze Zeit hindurch nachweisbar waren (Tabelle XVIII). Von den 9 hierher gehörigen Fällen (VIII—XVI) seien nur 3 als Beispiele mitgeteilt, um die gleichen negativen Resultate nicht wiederholt anzuführen. Besonders beachtenswert scheint uns Fall XV zu sein, der einen Säugling betraf, bei dessen Mutter nur einmal Soor, und zwar nur eine Kolonie auf der Platte nachgewiesen werden konnte. Im Munde des Kindes fanden sich niemals Soorkeime. Trotz einer schweren Pneumonie, an der das Kind starb, trat bei ihm keine Soorkrankheit auf. Bei einem anderen Kinde, in dessen Munde gleichfalls keine Soorpilze kulturell gefunden worden waren, kam es durch eine Unvorsichtigkeit der Mutter infolge der Verwechslung eines Medikamentes mit Acid. hydrochloricum dilut. zu einer schweren Verätzung der Mundhöhle. Auch hier trat kein Soor auf. Die primäre Erkrankung scheint, soweit diese wenigen Beobachtungen Rückschlüsse gestatten, nur die Haftung der bereits in der Mundhöhle vorhandenen Soorpilze zu bewirken, nicht erst die Besiedlung mit Soor herbeizuführen.

Die letzte Gruppe (XVII—XXV) setzt sich aus 8 Fällen zusammen, bei denen Soorpilze im Munde der Mütter schon während der Gravidität oder in den ersten Tagen des Wochenbettes vorhanden waren und dann erst im kindlichen Munde

## Tafel XVII.

**Fall I. Z. Nr. 5184**

| Zeit | Mutter Mund | Mutter Brust | Kind Mund | Kind Darm |
|---|---|---|---|---|
| Gravida | | | | |
| 9. 8. | S | | | |
| 25. 8. | — | — | — | — |
| 26. 8. | — | — | — | — |
| 27. 8. | S | — | — | — |
| 28. 8. | S | — | — | — |
| 29. 8. | S | — | — | — |
| 30. 8. | S | — | — | — |
| 1. 9. | S | — | — | — |
| 2. 9. | S | — | — | — |
| 3. 9. | S | — | S | — |
| 4. 9. | S | — | S | — |
| 5. 9. | — | S | S | S |
| 6. 9. M | — | S | S | S |
| 7. 9. M | S | S | S | S |
| 8 9. M | S | S | S | S |
| 10. 9. M | S | S | S | S |
| 12. 9. M | S | S | S | S |
| 4. 10. | S | S | S | S |
| 6. 10. | S | S | S | S |

Geboren am 25. 8. in der Gebäranstalt, in die Findelanstalt aufgenommen am 4. 9.

**Fall II. Z. Nr. 5428**

| Zeit | Mutter Mund | Mutter Brust | Kind Mund | Kind Darm |
|---|---|---|---|---|
| Gravida | | | | |
| 9. 8. | S | | | |
| 29. 8. | S | — | — | — |
| 30. 8. | S | — | — | — |
| 31. 8. | — | — | — | — |
| 1. 9. | — | S | S | — |
| 2. 9. | S | — | S | — |
| 3. 9. | S | — | S | S |
| 5. 9. | S | — | S | S |
| 6. 9. M | S | — | S | — |
| 8. 9. M | S | S | S | S |
| 10. 9 M | S | S | S | S |
| 13. 9. M | S | S | S | S |
| 18. 9. | S | S | S | S |

Geboren am 28. 8. in der Gebäranstalt, in die Findelanstalt aufgenommen am 15. 10.

**Fall III. Z. Nr. 5309**

| Zeit | Mutter Mund | Mutter Brust | Kind Mund | Kind Darm |
|---|---|---|---|---|
| Gravida | | | | |
| 14. 9. | S | | | |
| 23. 9. | S | — | | |
| 24. 9. | S | — | | |
| 26. 9. | — | S | S | |
| 27. 9. | S | S | S | S |
| 29. 9. | S | — | S | S |
| 30. 9. | S | — | S | S |
| 1. 10. | S | — | S | S |
| 3. 10. | S | — | S | — |
| 4. 10. | S | — | S | S |
| 6. 10. | — | — | S | S |
| M 9. 10. | S | S | S | S |
| M 10. 10. | S | S | S | S |

Geboren am 22. 9. in der Gebäranstalt, aufgenommen in die Findelanstalt am 2. 10. Die von der Kopfhaut des Kindes während des Durchtrittes abgeimpfte Platte zeigt Soorkolonien.

**Fall IV. Z. Nr. 5307**

| Zeit | Mutter Mund | Mutter Brust | Kind Mund | Kind Darm |
|---|---|---|---|---|
| Gravida | | | | |
| 22. 9. | S. | — | — | — |
| 24. 9. | S. | — | — | — |
| 26. 9. | — | — | — | — |
| 27. 9. | S | — | — | — |
| 28. 9. | S | — | — | — |
| 29. 9. | S | — | — | — |
| 30. 9. | S | — | — | — |
| 1. 10. | S | — | — | S |
| 3. 10. | S | — | S | S |
| 4. 10. | S | — | S | S |
| M 6. 10. | S | S | S | S |
| M 9. 10. | S | S | S | S |
| M 11. 10. | S | S | S | S |
| 13. 10. | S | S | S | S |

Geboren am 21. 9., aufgenommen in die Findelanstalt am 27. 9.

S = Soorpilze. M = Soorkrankheit.

Tafel XVII, 2.

**Fall V. Z. Nr. 5205**

| Zeit | | Mutter | | Kind | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Mund | Brust | Mund | Darm |
| Gravida | | | | | |
| 10. 8. | | — | | | |
| 30. 8. | | S | — | — | — |
| 2. 9. | | S | — | — | — |
| 5. 9. | | S | — | S | S |
| 12. 9. | M | — | S | S | S |
| 15. 9. | | — | (S | S | S |
| 16. 9. | | — | — | S | S |

Geboren am 20. 8. In die Findelanstalt aufgenommen am 6. 9.

**Fall VI. Z. Nr. 5209**

| Zeit | | Mutter | | Kind | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Mund | Brust | Mund | Darm |
| 1. 9. | | S | — | — | — |
| 2. 9. | | S | — | — | — |
| 5. 9. | | S | — | — | — |
| 8. 9. | | S | — | — | — |
| 23. 9. | | — | — | S | — |
| 28. 9. | | S | S | S | S |
| 30. 9. | | — | S | S | S |
| 4. 10. | | S | S | S | S |
| 6. 10. | M | S | S | S | S |
| 8. 10. | M | S | S | S | S |

Geboren am 1. 9. In die Findelanstalt aufgenommen am 7. 9.

**Fall VII. Z. Nr. 5183**

| Zeit | Mutter | | Kind | |
|---|---|---|---|---|
| | Mund | Brust | Mund | Darm |
| 27. 8. | — | — | — | — |
| 29. 8. | — | — | — | — |
| 30. 8. | S | — | — | — |
| 1. 9. | S | — | S | S |
| 3. 9. | S | — | S | S |
| 4. 9. | — | — | S | — |
| 5. 9. | S | S | S | S |
| 7. 9. | S | — | S | S |
| 8. 9. | — | S | S | S |
| 10. 9. | S | S | S | S |
| 12. 9. | — | — | S | S |
| 4. 10. | — | — | S | S |
| 6. 10. | — | — | S | S |

Geboren am 26. 8. In die Findelanstalt aufgenommen am 6. 9.

nachweisbar wurden (Tabelle XIX). Sie entsprechen ganz der Gruppe I, nur ist es hier nicht zum manifesten Soor, sondern nur zum latenten Soormikrobismus gekommen. 4 Fälle (XVIII, XXI, XXII, XXV) zeigten gewisse Besonderheiten und sollen deshalb ausführlich mitgeteilt werden. Der Fall XVIII beweist, daß nicht jeder latente Soor der Mutter zu einer Infektion des Kindes führen muß, sondern daß auch lediglich eine kurzdauernde, vorübergehende Besiedlung der kindlichen Mundhöhle mit Soor erfolgen kann. Hier ist der Soor nicht einmal bis in den Darm vorgedrungen, auch die Brust der Mutter wurde nicht infiziert. Im Falle XXI kam es nur ganz vorübergehend zu einer Besiedlung der kindlichen Mundhöhle mit Soorkeimen, die sich gleichzeitig auch im Darm des Kindes zeigten. Während sie aber aus dem Munde des Säuglings bald verschwunden waren, blieben sie andauernd im Darm nachweisbar. Fall XXII bildet die einzige Ausnahme, in welcher die Brust vor der kindlichen Mundhöhle Soorkeime aufwies. Hier könnte die Infektion der Brust vom Munde der Mutter durch den Speichel erfolgt sein. Der letzte Fall (XXV) ist deshalb bemerkenswert, weil er eine Wöchnerin betrifft, die am achten Tage nach der Geburt mit ihrem Kinde nach Hause entlassen wurde und seither nur in ambulatorischer Behandlung der Klinik stand. Das Kind zeigte in der Gebäranstalt im Gegensatz zur Mutter noch keine Soorkeime im Munde; die Besiedlung des kindlichen Mundes mit Soor erfolgte erst zu Hause am 20. Lebenstage.

Wir haben auch auf die verschiedenen Varietäten des Soorpilzes gelegentlich dieser Untersuchungen geachtet und konnten auch da eine eindeutige Übereinstimmung zwischen den mütterlichen und kindlichen Soorpilzen beobachten. Die meisten unserer Soore waren Conidiensoor; zweimal haben wir im Munde der Mütter Hyphensoor nachgewiesen, einmal eine Form mit etwas kleineren eiförmigen Conidien, und jedesmal konnten wir den gleichen Stamm im Munde und Darm des Kindes und schließlich an der mütterlichen Brust wiederfinden. Es ist nicht uninteressant, daß wir gelegentlich dieser Beobachtungen einigemal auch die Übertragung von Hefen auf dem gleichen Wege von Mutter auf Kind feststellen konnten. Da diese für uns von keinerlei Bedeutung waren, haben wir ihre Identifizierung unterlassen.

Unsere vergleichenden Untersuchungen der Neugeborenen und Mütter haben also ergeben: *In allen Fällen, in denen la-*

Tafel XVIII.

**Fall IX. Z. Nr. 5301**

| Zeit | Mutter Mund | Mutter Brust | Kind Mund | Kind Darm |
|---|---|---|---|---|
| 1419 | | | | |
| Gravida | — | | | |
| 21. 9. | — | — | — | — |
| 22. 9. | — | — | — | — |
| 23. 9. | S | — | — | — |
| 24. 9. | — | — | — | — |
| 25. 9. | — | — | — | — |
| 26. 9. | — | — | — | — |
| 27. 9. | — | — | — | — |
| 28. 9. | S | — | — | — |
| 29. 9. | — | — | — | — |
| 30. 9. | — | — | — | — |
| 1. 10. | — | — | — | — |
| 3. 10. | — | — | S | S |
| 4. 10. | — | — | — | — |
| 6. 10. | — | — | — | — |
| 9. 10. | — | — | — | — |
| 10. 10. | — | — | — | — |
| 12. 10. | — | — | — | — |
| 13. 10. | — | — | — | — |
| 15. 10. | — | — | — | — |

Geboren am 20. 9. In die Findelanstalt aufgenommen am 28. 9.

**Fall XII. Z. Nr. 5302**

| Zeit | Mutter Mund | Mutter Brust | Kind Mund | Kind Darm |
|---|---|---|---|---|
| 21. 9. | — | — | — | — |
| 22. 9. | — | — | — | — |
| 23. 9. | — | — | — | — |
| 24. 9. | — | — | — | — |
| 25. 9. | — | — | — | — |
| 26. 9. | — | — | — | — |
| 27. 9. | — | — | — | — |
| 28. 9. | — | — | — | — |
| 29. 9. | — | — | — | — |
| 30. 9. | — | — | — | — |
| 1. 10. | — | — | — | — |
| 3. 10. | — | — | — | — |
| 4. 10. | — | — | — | — |

Geboren am 21. 9. In die Findelanstalt aufgenommen am 28. 9.

**Fall XV. Z. Nr. 5276**

| Zeit | Mutter Mund | Mutter Brust | Kind Mund | Kind Darm |
|---|---|---|---|---|
| 17. 9. | — | — | — | — |
| 18. 9. | — | — | — | — |
| 19. 9. | — | — | — | — |
| 20. 9. | — | — | — | — |
| 21. 9. | — | — | — | — |
| 22. 9. | S | — | — | — |
| 24. 9. | — | — | — | — |
| 26. 9. | — | — | — | — |
| 27. 9. | — | — | — | — |

Geboren am 16. 9. Wurde am 22. 9. in die Findelanstalt aufgenommen. Der Kulturversuch am 22. 9. ergab nur eine Soorkolonie. Am 27. 9. erkrankte das Kind an einer Pneumonie, der es am 3. 10. erlag. Es zeigte trotz der schweren Erkrankung keine Sooraffektion.

Tafel XIX.

Fall XVIII. Z. Nr. 5198

| Zeit | Mutter | | Kind | |
|---|---|---|---|---|
| | Mund | Brust | Mund | Darm |
| Gravida | | | | |
| 15. 8. | S | — | — | — |
| 29. 8. | S | — | — | — |
| 30. 8. | S | — | — | — |
| 31. 8. | — | — | — | — |
| 1. 9. | S | — | S | — |
| 2. 9. | S | — | — | — |
| 3. 9. | S | — | — | — |
| 4. 9. | S | — | — | — |
| 5. 9. | S | — | S | — |
| 6. 9. | S | — | — | — |
| 7. 9. | S | — | — | — |
| 8. 9. | S | — | — | — |
| 10. 9. | S | — | — | — |
| 15. 9. | S | — | — | — |
| 16. 9. | S | — | — | — |

Geboren am 29. 8. in der Gebäranstalt

Fall XXI. Z. Nr. 5160

| Zeit | Mutter | | Kind | |
|---|---|---|---|---|
| | Mund | Brust | Mund | Darm |
| 22. 8. | S | — | — | — |
| 23. 8. | S | — | S | S |
| 24. 8. | S | — | S | — |
| 25. 8. | S | — | — | S |
| 26. 8. | — | — | — | — |
| 27. 8. | S | — | — | S |
| 28. 8. | S | — | — | — |
| 29. 8. | S | — | — | S |
| 30. 8. | — | — | — | — |
| 31. 8. | S | — | — | S |
| 1. 9. | S | — | — | S |
| 3. 9. | — | — | — | S |

Geboren am 22. 8. in der Gebäranstalt

Fall XXII. Z. Nr. 1125

| Zeit | Mutter | | Kind | |
|---|---|---|---|---|
| | Mund | Brust | Mund | Darm |
| 21. 9. | S | — | — | — |
| 22. 9. | S | S | — | — |
| 26. 9. | — | — | S | — |
| 29. 9. | S | — | — | — |

Geboren am 20. 9. in der Gebäranstalt

Fall XXV. Z. Nr. 844

| Zeit | Mutter | | Kind | |
|---|---|---|---|---|
| | Mund | Brust | Mund | Darm |
| 18. 9. | S | — | — | — |
| 19. 9. | S | — | — | — |
| 20. 9. | S | — | — | — |
| 22. 9. | S | — | — | — |
| 26. 9. | S | — | — | — |
| 29. 9. | S | — | — | — |
| 1. 10. | S | — | — | — |
| 8. 10. | S | — | S | — |

Geboren am 17. 9. in der Gebäranstalt. Nach Hause entlassen am 25. 9.

*tenter Soormikrobismus oder manifeste Soorkrankheit aufgetreten ist, fanden sich Soorpilze, und zwar die gleichen Soorvarietäten, schon vorher im Munde der Mutter. War die mütterliche Mundhöhle frei von Soor, so blieb die Besiedlung des kindlichen Mundes gleichfalls aus, wenigstens in der Zeit unserer Beobachtung, die sich bis auf zwei Monate erstreckt hat. Ist der Mund des Säuglings mit Soor infiziert worden, so traten die Pilze bald darauf auch im Darm auf. Die Soorkeime waren mit einer Ausnahme regelmäßig zuerst in der Mundhöhle und dann erst im Darm nachweisbar. Nach der Infektion der kindlichen Mundhöhle wurden sie fast immer auf die Brustwarzen der Nährerin zurückübertragen, ein Beweis, wie sehr auch latenter Soor durch Kontakt zur Ansteckung führen kann. Nur in einem Ausnahmsfall erschien Soor früher auf den Brustwarzen als im Mund des Säuglings.*

Die praktische Nutzanwendung dieser Ergebnisse liegt unseres Erachtens darin, daß dadurch die Übertragung der Soorpilze von Mutter auf Kind nachgewiesen und damit Infektionsmodus und Infektionsweg klargestellt zu sein scheinen. Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß die gegenwärtig herrschenden Theorien über die Soorinfektion nur wenig befriedigen und keine allgemeine Geltung erlangt haben. Die Ansicht, daß der Soor durch die Luft des Aufenthaltsraumes auf dem Wege der Atmung in die kindliche Mundhöhle gelangt, krankt daran, daß der Nachweis von Soorpilzen in der Luft nur selten gelingt. Wir finden darüber bei *Kehrer* Untersuchungen, der in zwölf Versuchen dreimal im Staub der Wochenzimmer, wie er sich vorsichtig ausdrückt „Conidien fand, welche denen des Soorpilzes vollkommen glichen". Diese Befunde wurden von *Lebrun* bestätigt (zitiert nach *Fischl*). Die Ergebnisse *Kehrers* zeigen „eine sehr ungleiche Verteilung der Pilzkeime in der Luft einzelner Räume". *Fischl* hebt mit Recht hervor, daß die Untersuchungen *Kehrers* durch die Mangelhaftigkeit der damals zur Verfügung stehenden Methodik stark behindert wurden. *Steinert* hat sich erst vor kurzem bemüht, Soorpilze im Staube der Krankenzimmer unserer Klinik nachzuweisen, konnte hier aber keine Soorkeime feststellen. Wir haben gleichfalls in dieser Richtung untersucht. In jedem Krankenzimmer, im Hörsaal, im Laboratorium und in den Ambulatorien wurden in der Höhe der Säuglingsbetten zweimal durch je 24 Stunden Bierwürzeagarplatten der Luft ausgesetzt; nur auf einer Platte ist eine einzelne Kolonie von Soor gewachsen, der im Komple-

mentversuch als solcher identifiziert wurde. Würde der Soorgehalt der Luft die Soorinfektion bedingen, dann wäre ferner kaum einzusehen, warum die einen Säuglinge schon in den ersten Lebenswochen an Soor erkranken und ein großer Teil der Kinder, nach unseren Untersuchungen 50 %, nicht einmal latente Soorkeime im Munde bei andauerndem Aufenthalte im gleichen Raume nachweisen läßt. Es wäre ferner kaum verständlich, daß seit *Valleix* in fast 100 Jahren in der Soorfrequenz keine Änderung eingetreten ist, obwohl die hygienischen Verhältnisse in bezug auf Anlage und Durchlüftung der Zimmer seither sicher besser geworden sind. Es müßten sich dann auch jahreszeitliche und örtliche Schwankungen geltend machen, erstere insofern, als im Winter weniger gelüftet wird als im Sommer, letztere, da kaum anzunehmen ist, daß der Soorgehalt der Luft überall gleich ist. Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß Soorpilze sich im Munde der Anstaltskinder ebenso häufig finden als bei Kindern in häuslicher Pflege. Unter 53 Kindern, von denen 28 in häuslicher und 25 in Anstaltspflege standen, fand sich latenter Soor bei den ersteren in 56 %, bei letzteren in 50 %. Es wäre zu erwarten gewesen, daß sich die Zahl in der Anstalt höher stellt, da soorkranke Kinder auch ihrerseits Soorkeime an die Luft abgeben.

Die Annahme, daß Soor durch die Brüste übertragen wird, könnte höchstens für solche Fälle in Anwendung kommen, in denen ein soorkrankes und ein gesundes Kind nacheinander angelegt werden; denn wir haben gezeigt, daß sich Soorpilze an den Brüsten nie primär finden. Das kann also den gewöhnlichen Infektionsmodus des Soor auch nicht erklären. Die Soorinfektion durch Sauggläser, Warzenhütchen, gemeinsame Schnuller oder andere Gebrauchsgegenstände, durch Badewasser oder Badewanne kommt heute für gut geleitete und zweckmäßig eingerichtete Säuglingsanstalten mit gutem Wartepersonal kaum in Betracht. Würde die Soorübertragung auf diesem Wege erfolgen, so wäre die Zahl der Soorfälle sicher schon erheblich eingedämmt worden.

Die Ansicht *Hausmanns*, daß die Infektion mit Soor durch Eindringen von Soorpilzen in die kindliche Mundhöhle während des Geburtsaktes stattfindet, hat keine Anhänger gefunden. *Hausmann* stützt seine Annahme damit, daß er in mehr als 10 % aller Schwangeren im Scheidenschleim „Pilze“ gefunden hat, „deren morphologische und klinische Eigenschaften mit denen der in der Mundhöhle des Neugeborenen keimenden vollkom-

men übereinstimmen." Er konnte ferner in drei Fällen Soormycelien und Sporen im Munde frischgeborener Kinder nachweisen. Diesen Befunden können wir die weitaus größere Reihe unserer Untersuchungen gegenüberstellen, welche zeigen, daß Neugeborene am ersten Lebenstage niemals Soorpilze im Munde aufweisen, daß diese auch in den nächsten Tagen noch recht selten hier zu finden sind, am fünften Tage in 20 % der Säuglinge vorkommen und erst später bis zu sechs Wochen mit 50 % den Höhepunkt erreichen. Der Umstand also, daß die Soorbesiedlung in den ersten Lebenstagen nur ausnahmsweise eintritt und bis zu sechs Wochen an Häufigkeit zunimmt, widerlegt die Annahme *Hausmanns*.

Die Soorübertragung vom Munde der Mutter auf die kindliche Mundhöhle scheint uns geeignet zu sein, die Konstanz der Soorfrequenz an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten zu erklären, ferner den Umstand, daß die Sooraffektion in den ersten Lebenswochen am häufigsten ist. Es ist leicht verständlich, daß die Infektion mit Soor schon bei der ersten Annäherung der Mutter an das Kind von Mund zu Mund erfolgt [1]). Bei der innigen Berührung, wie sie zwischen Mutter und Kind gerade in den ersten Lebenstagen besteht, ist eine Tröpfcheninfektion oder Übertragung durch direkten Kontakt des Mundes wie z. B. durch Küssen ziemlich naheliegend. Das geschieht nun gerade zu einer Zeit, in der auch sonst Infektion und Erkrankung meist identisch sind.

In allen unseren Fällen kommt es allerdings nicht zur Soorkrankheit, häufig und zwar in der Hälfte unserer Fälle, bleibt der Soorpilz in der Mundhöhle latent. Ist der Säugling sehr jung, ist er lebensschwach, frühgeboren, stark ikterisch oder sonst irgendwie geschädigt, so führt die Infektion sicher zur Erkrankung; doch erkranken in den ersten Lebenswochen auch völlig gesunde und ausgetragene Kinder primär an Soor, unter unseren soorkranken Kindern haben wir 19 % beobachtet, an denen keine krankhaften Erscheinungen außer der Sooraffektion festzustellen waren. Das besonders üppige Wachstum von Soorkolonien auf den Platten, das uns in diesen

[1]) Wir haben bei unseren fortlaufenden Untersuchungen wiederholt beobachtet, daß Soorpilze in den ersten Tagen nach der Infektion wieder schwinden können, und daß die ersten Befunde nicht konstant sind; es ist also möglich, daß wiederholte Infektionen stattfinden, bis die andauernde Besiedlung mit Soor vollzogen ist.

Fällen oft schon bei den ersten Abimpfungen vor dem Manifestwerden des Soor aufgefallen ist, läßt uns hier an eine besonders massige Infektion denken. Das Kind, das mit Soorpilzen infiziert worden ist, und diese latent im Munde hat, ohne soorkrank zu sein, zeigt Soorbereitschaft. Erkrankt es, wobei die Erkrankung durchaus nicht in der Mundhöhle lokalisiert sein muß, kommt es unter dem Einfluß irgendeiner Schädigung zu einer Verminderung der Resistenz, so wird der latente Soor manifest. Nach der Besserung des Allgemeinbefindens, nach Heilung der Soorplaques, verschwinden die Soorpilze aus der Mundhöhle meist nicht, sondern sind hier oft noch monatelang nachweisbar. Es bleibt also Soorbereitschaft und Neigung zu Rezidiven bestehen.

In weiterer Verfolgung unserer Anschauung von der Übertragung von Soorpilzen von Mutter auf Kind erscheint es uns zweckmäßig, die Behandlung bei den Müttern prophylaktisch schon zur Zeit der Gravidität und in den ersten Wochenbettstagen in Form von Mundspülungen mit borsäurehaltigen Mundwässern einsetzen zu lassen.

Wir haben schließlich versucht, die Ergebnisse unserer Untersuchungen auch auf den Tierversuch zu übertragen und unter Vermittlung dieses eine Haftung von Soor an der Schleimhaut von Tieren zu erzielen. Die Übertragung von Soor gelingt bekanntlich bei gesunden Tieren nur sehr schwer. „Gesunde Menschen und gesunde Tiere sind", wie *Plaut* sagt, „nicht soorkrank zu machen, und kranke oder solche, die man künstlich geschwächt hat, können auch spontan Soor bekommen." Als erster hat *Grawitz* seinerzeit (1878) bei 4 jungen Hunden Soorkrankheit künstlich erzeugt, indem er den Tieren Kuhmilch verfütterte, der Soorpilze beigemengt waren. Alle 4 so behandelten Hunde gingen — wohl wegen der Kuhmilch — nach 7 oder 8 Tagen an Gastroenteritis zugrunde und zeigten an der unteren Zungenfläche kleinste, fest haftende Plaques, die Conidien und Mycelien enthielten. Später hat *Plaut* Soor aus der kindlichen Mundhöhle auf den Kropf von Tauben nach Kropfschnitt übertragen. Auch *Deneke* impfte den Kropf von Tauben und sah dort nach 6 Tagen kleine Beläge, die aus einem Gewirr von Fäden bestanden, während *Heidsiek* ähnliche Versuche mißlungen sind.

Wir wählten als Versuchstiere 5 frischgeborene Katzen eines Wurfes, bei denen wir den natürlichen Infektionsweg nachzuahmen suchten, indem wir zuerst latenten Soormikrobismus erzeugen wollten. Dann sollte, ohne erst wieder neue Soorkeime einzubringen, eine Erkrankung der Schleimhaut und damit Haftung der bisher latenten Soorpilze hervorgerufen werden. Zu diesem Zwecke wurden den Tieren 1 Stunde nach der Geburt 3 ccm einer Aufschwemmung von frischen Soorpilzen[1]) in physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Das geschah mittels eines Nélatonkatheters, wie wir ihn zur

[1]) Wir verwandten dazu unseren wiederholt erwähnten Stamm Sch.

Magenspülung von Säuglingen verwenden; er wurde in den Magen des Versuchstieres eingeführt, was mühelos gelang, und die Sooraufschwemmung konnte auf diesem Wege direkt in den Magen eingebracht werden. Nur eine Katze bekam Soor in Kuhmilch aufgeschwemmt; sie erkrankte bereits nach 24 Stunden an Durchfall und verendete 2 Tage später. Die Sektion ergab weder Soor noch sonst besondere Veränderungen der Organe; aus dem Munde und dem Magen des Tieres konnten Soorpilze reichlich gezüchtet werden. Die anderen Katzen überstanden die Soorfütterung recht gut. Es wurden nun wöchentlich einmal aus dem Munde der Tiere Kulturen angelegt, die bei zwei Tieren 8 Wochen, bei zweien 10 Wochen lang jedesmal Soor ergaben; allerdings war nach den ersten 4 Wochen noch einmal Soor verfüttert worden. Im Stuhle wurde Soor gleichfalls regelmäßig gefunden. Das Muttertier, das in den ersten Wochen nach dem Wurf der Tiere soorfrei war, ließ nach vier Wochen Soorkeime in der Mundhöhle nachweisen. Da es im gleichen Käfig mit den Jungen gehalten wurde, ist eine Übertragung von diesen naheliegend. Wir suchten nun bei unseren Versuchstieren durch Ätzung mit Acidum hydrochloricum dilutum und einer 20%igen Trichloressigsäurelösung einen Mundkatarrh hervorzurufen und auf diese Weise den latenten Soor manifest werden zu lassen. Das gelang nur in einem Falle bei einem Tiere, welchem die Mundhöhle 2 Tage nacheinander mit Acid. hydrochlor. dilut. geätzt worden war. 3 Tage später trat ein sooräbnlicher Belag an den Zungenrändern und dem harten Gaumen auf, in dem sich reichlich Conidien und Mycelien nachweisen ließen. Der Soor war nach 2 Tagen restlos verschwunden. Wenn auch die Verletzung der Mundschleimhaut nicht tiefgreifend war, so war doch eine gewisse Beeinflussung des Allgemeinbefindens, besonders Verringerung der Freß- und Spiellust, deutlich erkennbar, so daß der Einwand, daß der Soor durch die Schädigung des Allgemeinbefindens bedingt war, auch hier nicht mit Sicherheit abgelehnt werden kann.

*Beachtenswert scheint uns aber zu sein, daß es gelungen ist, bei den Versuchstieren die Soorkeime durch Verfütterung längere Zeit in der Mundhöhle latent zu erhalten, und daß eine Übertragung von den Jungen auf das Muttertier erfolgt ist.* Durch Untersuchung von 5 anderen Katzen konnten wir feststellen, daß latenter Soor unter gewöhnlichen Umständen im Munde dieser Tiere nicht zu finden ist.

Zum Schlusse möchte ich kurz zusammenfassen: Die herrschenden Theorien über Infektionsweg und Intektionsmodus der Soormykose befriedigten im allgemeinen nicht. Das Studium des latenten Soormikrobismus schien geeignet zu sein, zur Klärung dieser Frage beizutragen. Um Soorpilze auch außerhalb der manifesten Sooraffektion als solche zu identifizieren, wurde neben dem morphologischen und biologischen Verhalten des Soor noch das Komplementbindungsvermögen des Serums von mit Soorkeimen vorbehandelten Kaninchen herangezogen. Dieses hat sich zu diagnostischen Zwecken gut bewährt, indem spezifische Komplementfixation gewöhnlich im Verhältnis 1:50, ausnahmsweise noch bis 1:100 erzielt werden konnte. Die Sera soorkranker Kinder und Erwachsener gaben mit Aus-

nahme eines Falles von Diabetes keine Komplementablenkung mit Soorantigen. — Der Soorpilz ist uns in drei verschiedenen Formen entgegengetreten: 1. als Conidiensoor, bei dem Hyphenbildung nur im tierischen Körper erzielt werden konnte, oder 2. als solcher, bei dem gewöhnlich erst am 7.—9. Tage kulturell mäßige Fadenbildung zu beobachten war, 3. als Hyphensoor, bei welchem Hyphen verhältnismäßig rasch und ungemein reichlich auftraten. Daneben wurden noch einige seltenere Soorvarietäten gefunden. Soor ist im Munde gesunder Kinder latent ungemein oft vorhanden, er ist am häufigsten in der 2. bis 6. Lebenswoche (54 %), nimmt gegen Ende des ersten Lebensjahres an Häufigkeit ab (46,5 %) und ist noch nach dem ersten Lebensjahre ziemlich verbreitet (35,8 %). Im Munde der Mütter wurden Soorpilze ebensooft, fast in den gleichen Prozentzahlen, ncahgewiesen. Der latente Soormikrobismus scheint bei Frauen in der Gravidität (57 %) und im ersten Jahre nach der Geburt des Kindes (50—53 %) am häufigsten zu sein, er kommt bei Kinderlosen (32,1 %) und bei Müttern mit Kindern älter als 1 Jahr (42 %) seltener vor. Die Soorkurve verläuft also bei Mutter und Kind nahezu parallel. Fortlaufende Untersuchungen, die gleichzeitig bei Mutter (Mundhöhle, Brustwarze) und Kind (Mund, Darm) von der Geburt an vorgenommen wurden, ergaben, daß Soorpilze immer zuerst in der mütterlichen Mundhöhle vorhanden sind, dann treten sie im Munde des Kindes auf, und erst nachher werden sie im kindlichen Darm und an der Brust der Nährerin nachgewiesen. Waren Soorkeime im Munde der Mutter nicht vorhanden, so blieb auch die Besiedlung der Mundhöhle des Kindes aus, soweit unsere Fälle beobachtet werden konnten. Bei Mutter und Kind fand sich jedesmal die gleiche Soorvarietät. Wir möchten auf Grund dieser Beobachtungen annehmen, daß die Soorinfektion des Säuglings vom Munde der Mutter her schon in den ersten Lebenstagen stattfindet.

Zum Schlusse gestatte ich mir, meinem verehrten Chef, Herrn Professor *Fischl*, ferner Herrn Professor *Bail* und Professor *G. Salus* für das rege Interesse zu danken, das sie meinen Untersuchungen entgegengebracht haben, und für die Unterstützung bei der Arbeit.

## *Literaturverzeichnis.*

*Fischl, R.*, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Bd.XVI. 1918. S. 107. Prager med. Wschr. 1886. Nr. 41. Diagnostische und therapeutische Irrtümer und deren Verhütung. Leipzig. Georg Thieme. 1922. — *Epstein, A.*, Prager med. Wschr. 1880. 5. — *Concetti*, Arch. de méd. des enf. 3. 1900. S. 449. — *Hausmann*, Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane. A. Hirschwald. Berlin 1870. — *Heubner, O.*, Deutsche med. Wschr. 19. 1903. S. 581. — *Hiekel, R.*, Sitzungsber. der Kais. Akad. de. Wissensch. Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse. CXV. Bd. II. H. S. 159. — *Ibrahim, J.*, Arch. f. Kinderh. Bd. 55. S. 91. — *Moro, E.*, im Handbuch von Pfaundler-Schloßmann. II. Aufl. S. 19. Leipzig. F. C. W. Vogel. 1910. — *Plaut*, Handbuch d. pathog. Mikroorg. von Kolle-Wassermann. Bd. V. Jena. H. Fischer. 1902. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von Kraus und Brugsch. Berlin und Wien. Urban & Schwarzenberg. 1913. 2. II. Abt. S. 390. — *Soltmann, O.*, Soor in der Realenzyklopädie der Medizin von Eulenburg. 12. 1882. S. 575. — *Steiner, M.*, Ztrbl. f. Bakteriologie. I. Abt. Bd. XXI. 1897. S. 385. — *Widal, F.*, *Abrami, P.*, *Brissand, E.*, et *Weill, A.*, Ann. Pasteur. 24. 1910. p. 1. — *Kaufmann-Wolf*, Derm. Ztschr. XXII. 1915. S. 441. — *Beck*, Derm. Stud. (Festschrift f. Unna). Bd. XX. 1910. S. 494. — *Hohlfeld*, Vereinigung Sächsisch-Thüringischer Kinderärzte. D. med. Wschr. 1919. Bd. 40. S. 1799. — *Steinert*, Ztschr. f. Kinderh. XXV. 1920. S. 83. — *Thomas*, Jahrb. f. Kinderh. 96. Jahrg. S. 95. — *Winternitz, J.*, Med. Kl. Bd. 17. 1921. S. 1191. — *Wreger, O.*, Med. Kl. Bd. 19. S. 128. Ref. XXVII. 1923. — *Srebrny, S.*, Arch. f. Laryngeol. XVI. 1904. S. 36. — *Rajka, E.*, Derm. Wschr. Bd. 74. Nr. 24. 1922. S. 561.

II.

(Aus der Reichsanstalt für Mutter- und Säuglingsfürsorge in Wien
[Direktor: Hofrat Prof. Dr. *L. Moll*].)

# Klinische Beiträge zur Frage der Ätiologie der Keratomalacie.

Von

EUGEN STRANSKY.

Die Keratomalazie ist nach älteren Anschauungen eine „Erkrankung am häufigsten bei Kindern in den ersten sechs Monaten, deren Verdauung gänzlich daniederliegt, und die mit schweren Durchfällen behaftet sind". (*Graefe-Saemisch*, Handbuch der Augenheilkunde, Bd. XI, 2.—3. Aufl., S. 379.) *Thalberg* beobachtete „Hornhautgangrän" bei Kindern, welche von ihren durch langes Fasten geschwächten Müttern gestillt wurden und dadurch in ihrer Ernährung stark heruntergekommen waren. *Forster* faßt den Zerfall der Hornhaut als eine Art Nekrose auf infolge Ernährungsmangel und stellt ihn dem Dekubitus bei schweren Krankheiten oder der Hautgangrän bei Diabetes zur Seite. *Elschnig* teilt diese Meinung; jedoch der Zerfall der Hornhaut ist nach seinen Untersuchungen nur sekundär, begründet durch eine unspezifische Infektion. Seit den grundlegenden experimentellen Untersuchungen von *Freise, Goldschmidt* und *Frank* in der deutschen, *Hopkins, Mc Collums* und seiner Mitarbeiter in der englisch-amerikanischen Literatur wird die menschliche Keratomalazie analog der durch A-Vitamin-Mangel erzeugten Keratomalazie der Ratten als eine typische Avitaminose angesehen. Nach moderner Auffassung führt der Mangel an A-Vitamin zu einer Verminderung der Resistenz. Die Hornhaut ist das am wenigsten, besser gesagt überhaupt nicht durchblutete lebende Gewebe, und deswegen macht sich eine Änderung der Körpersäfte am ehesten dort bemerkbar (*Ragnar Berg*). Von pädiatrischer Seite hat *Bloch* an Hand von 23 Fällen dieses Krankheitsbild beschrieben. Die Ursache der Xerophthalmie bei jungen Kindern ist erstens die Kohlehydratatrophie, zweitens die Kohlehydratdystrophie und drittens die Dystrophia alipogenetica. Bei allen drei Ursachen ist das Ausschlaggebende der Mangel an A-Faktor. Allerdings befindet sich *Bloch* in Widerspruch mit *Freise, Goldschmidt* und

*Frank*, die die experimentell erzeugte Keratomalazie mit Buttermilch heilen konnten, wogegen die Dystrophia alipogenetica *Blochs* und die dadurch bedingte Xerophthalmie durch fettarme Ernährung, also in erster Linie durch entrahmte Milch, Buttermilch und Magermilch bedingt ist. Nach *Bloch* soll auch das starke Kochen der Milch genügen, um die Lipoidbestandteile der Milch zu zerstören. So erklärte er die Möglichkeit der avitaminotischen Genese der Xerophthalmie bei einigen Fällen, die Vollmilch, ja sogar Sahne längere Zeit hindurch erhielten. Demgegenüber beweisen die Untersuchungen der amerikanischen Vitaminforscher, daß das A-Vitamin bei Siedehitze des Wassers nicht zerstört wird; die Zerstörung gelingt erst bei 120° und auch da nur bei ständiger Sauerstoffzufuhr. Die ausgedehntesten Untersuchungen über Keratomalazie stammen von *Mori* in Japan, allerdings aus der Zeit, in welcher die Vitamine noch unbekannt waren. Er beobachtete unter 1511 Fällen von „Hikan" (Durchfall) in 116 Fällen Keratomalazie. Er fand eine Besserung der Keratomalazie bei Lebertrandarreichung und bei Besserung der Durchfälle.

In Deutschland wurde die Keratomalazie in Zusammenhang mit dem Mehlnährschaden (Kohlehydratdystrophie bzw. Kohlehydratatrophie *Blochs*), also auch als Folge einer zweifellos A-Vitamin-loser Ernährung beschrieben. *Stolte* beschreibt 7 Fälle von Keratomalazie, von denen 5 durch einen Mehlnährschaden bedingt sind. Der Mehlnährschaden wie jede Avitaminose ist mit einer Verringerung der unspezifischen Immunität verbunden (gemessen an dem Trypanosomentiter des Blutes nach *Leichtentritt*), daher der Zerfall der Hornhaut, der von *Stolte* als eine unspezifische Infektion aufgefaßt wird. In Wien hat *Altmann* am 21. März 1920 eine Keratomalazie in der Gesellschaft für Kinderheilkunde demonstriert, die auch nach Ernährung mit Nestle-Wasser entstanden ist. Die Entstehung der Keratomalazie wurde noch begünstigt durch andere Infektionen, wie Hämaturie und Hautabszesse. *Hamburger* sieht in der Keratomalazie der Kinder eine Avitaminose durch Mangel an A-Faktor hervorgerufen. Er betont aber auch die Wichtigkeit der Infekte. Während der Infekte findet wahrscheinlich ein Mehrverbrauch an Vitaminen statt; dazu tritt noch die Armut an A-Faktor bei den üblichen Schonungsdiäten. Allerdings kam nach *Hamburger* früher bei der Entwicklung der Keratomalazie den Ernährungsstörungen eine „verheerende Rolle zu, bei der die Mitwirkung einer zum mindestens endogenen Infektion nicht von der Hand zu weisen ist". Auch *Gralka* betrachtet die Keratomalazie als eine Avitaminose. Die Auffassung der Keratomalazie als einer unbedingten Avitaminose

geht so weit, daß *Krämer* anläßlich der Beobachtung einer Keratomalazie, bei einer Erythrodermia desquamativa *Leiner* die Frage für diskutabel hält, ob letztere auch nicht eine Avitaminose sei und demnach zu behandeln wäre.

In der letzten Zeit werden aber sowohl von ophthalmologischer als pädiatrischer Seite Zweifel laut, ob die Keratomalazie ausschließlich durch eine Avitaminose bedingt sei. In der Sitzung der Wiener ophthalmologischen Gesellschaft vom 20. März 1922 hat *A. Fuchs* einen 2 Jahre alten 10½ kg schweren Knaben vorgestellt, der mit Milch, Fleisch, Spinat, Kohl, rohem Obst usw. ernährt wurde und im Alter von 7—14 Monaten täglich Lebertran erhielt. Das Kind hatte eine schwere Keratomalazie beider Augen; das Fortschreiten derselben konnte trotz reichlicher Darreichung vom A-Faktor (Lebertran und Butter) nicht verhindert werden. *Pillat* demonstrierte in derselben Sitzung ein 2½ Jahre altes Bauernkind aus dem Burgenland, das trotz gutem Ernährungszustandes eine Keratomalazie hatte. Das Kind erhielt stets gemischte ausgesprochen A-Vitamin-reiche Kost. *Pillats* Meinung nach kann in diesem Falle kein Fehlen irgendeines Nahrungsbestandteiles für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden, es scheint der Organismus die Nahrung nicht normal abzubauen; im letzten Jahre beobachtete er die Fälle vom Land, keinen einzigen aus Wien; die Hauptursache der Erkrankung muß unbedingt im Organismus selbst liegen. *Czerny* und *Keller* sahen in der Keratomalazie noch in der Vorvitaminära eine infauste terminale Erscheinung beim Mehlnährschaden. Von pädiatrischer Seite hat neuerdings *Schiff* in seinem Sammelreferat über Vitamine unter anderen an Hand eines Falles von Keratomalazie die Frage aufgeworfen, ob es berechtigt sei, die Gültigkeit des Tierexperimentes für die Klinik ohne weiteres anzuerkennen. *Genck* teilt von der Göttinger Kinderklinik einen Fall mit, wo trotz Ernährung zuerst mit Buttermehlnahrung, dann Buttermilch und einer Gewichtszunahme von 610 g in 20 Tagen eine Xerophthalmie auftritt. Nach ihrer Schilderung tritt die Keratomalazie meistens als Folge von Infektionen auf. Daneben kommt bei diesen Fällen als Ursache aber auch eine mangelnde Fähigkeit des durch Infektionen geschwächten Organismus, die angebotenen Vitamine zum Aufbau zu verwenden, in Frage."

In Wien ist die Keratomalazie im Vergleich zu Dänemark (Bloch) eine sehr seltene Erkrankung. Der Mehlnährschaden ist bei uns ein fast unbekanntes Krankheitsbild; außerdem bekommen fast alle Säuglinge Lebertran in größerer oder geringerer Menge. Trotzdem konnte ich in den letzten 4 Jahren aus dem reichen Material der Reichsanstalt 6 Fälle von Kerato-

malazie sammeln, die zur Stellungnahme bezüglich des Streites der ätiologischen Genese dieser Krankheit berechtigen. 2 Fälle sind besonders bemerkenswert, da sie je einen Zwilling betreffen, wobei das andere Zwillingskind frei von Xerophthalmie bleibt. Die Krankengeschichten seien nur ganz kurz geschildert.

*Fall I.* Vorgestellt von Dr. *Barchetti* in der Wiener Gesellschaft für innere Medizin für Kinderheilkunde (pädiatrische Sektion) am 21. 3. 1920.

*Margarete St.*, Zwillingskind, geboren am 21. 5. 1919, Geburtsgewicht unbekannt. Aufgenommen am 25. 10. 1919. Das Kind wurde vom achten Tage an künstlich ernährt mit Kuhmilchverdünnungen. Aufnahmsgewicht 2830 g, Länge 55 cm, Sitzhöhe 36 cm, Kopfumfang 35,5 cm, Brustumfang 33,5 cm. Kind in schlechtem Ernährungszustand, sehr blaß, jedoch ohne rachitische Zeichen. Das Kind gedieh zunächst bei Frauenmilch und Eiweißmilch langsam, wog am 21. 11. 3110 g, wurde dann auf Halbmilch und Haferschleim und Grießbrei bei Beibehaltung von zwei Eiweißmilchmahlzeiten gesetzt, bekam außerdem Obst und Wrukensaft. Der Energiequotient betrug ständig um 150 Kalorien herum. Das Kind gedieh sehr mäßig. Gewicht am 1. 12. 3150 g, am 11. 12. 3310 g, am 21. 12. 3430 g und am 1. 1. 1920 3610 g. Maße: am 25. 11. Länge 57 cm, Kopfumfang 36,5 cm, Brustumfang 33,5 cm, Sitzhöhe 36,5 cm, am 17. 12. in derselben Reihenfolge 57, 36,5, 34, 37 cm, am 2. 1. 57, 37, 35 und 37 cm. Die ganze Zeit kein Infekt, keine dyspeptischen Erscheinungen. Anfang Januar Gewichtsstillstand. Am 8. 1. treten Erscheinungen eines Bindehautkatarrhes auf, am 12. 1. tritt eine zentrale Hornhauttrübung am linken Auge auf, die vom Ophthalmologen als Xerophthalmie diagnostiziert wird. Sofort werden 2 Löffel Lebertranemulsion und 20 g Butter verabreicht, die Nahrung aber entsprechend reduziert, so daß kein Plus an Kalorien verabreicht wird. In wenigen Tagen ist die Hornhauttrübung geschwunden, und es erfolgt eine auffallende Gewichtszunahme. Das Gewicht des Kindes beträgt am 11. 1. 3600 g, am 21. 1. 3810 g, am 1. 2. 4110 g und am 11. 2. 4340 g; das Kind gedeiht weiter und wird am 8. 4. mit einem Gewicht von 4850 g entlassen. Auch ist das Wachstum des Kindes vom Moment an etwas beschleunigt. Die Maße betragen am 9. 2. Länge 58,5 cm, Kopfumfang 38 cm, Brustumfang 36 cm und Sitzhöhe 38,5 cm, am 1. 3. 60, 39, 38, 41 cm und am 21. 3. 60,5, 39,5, 39 und 41 cm.

Wenn wir mit wenigen Worten auf die Krankengeschichte des Zwillingsbruders Hans St. eingehen wollen, sei kurz vermerkt, daß das Kind auch am 25. 10. 1919 mit einem Gewicht von 3300 g aufgenommen wurde. Es gedieh bei derselben Nahrung wie die Zwillingsschwester nicht besonders: die wöchentlichen Zunahmen betrugen 60—70 g. Gleichzeitig mit der Zwillingsschwester bekam auch der Knabe Butter und Lebertran, worauf eine auffallende Gewichtszunahme erfolgt, die in den ersten 4 Wochen 1000 g beträgt, in den nächsten 4 Wochen noch immer 800 g ausmacht. Das Wachstum wird nicht besonders beeinflußt. Vor der Butterzulage wächst das Kind in 10 Wochen 3,5 cm, nachher in 8 Wochen 3 cm.

*Epikrise:* Ein typischer Fall einer ungenügenden Zufuhr von A-Faktor. Bei dem schwächeren, von Anfang an widerstandsunfähigeren Kinde entwickelt sich eine Xerophthalmie, die rasch durch Zufuhr von Butter und Lebertran zur Heilung kommt. Bei beiden Kindern bedingt Butterzulage ein sehr gutes

Gedeihen. — Es ist anzunehmen, daß die Menge des zugeführten A-Faktors in diesem speziellen Falle eine zu geringe war und ein Plus notwendig wurde. Dieser Fall läßt sich also mit der Auffassung der Keratomalazie als Avitaminose oder, wie wir es später noch begründen wollen, als Hypovitaminose vereinen. Daß das eine Zwillingskind an Keratomalazie erkrankt, das andere nicht, darf uns nicht wundernehmen, denn es ist aus dem Erfolg der Vitamintherapie mit Sicherheit anzunehmen, daß das zweite Kind auch erkrankt wäre, und dann wissen wir aus den Arbeiten *Mac Collums* und *Davis'*, daß bei gleicher Nahrung und gleichen Verhältnissen etwa 50% der Versuchstiere an Xerose erkrankten. Es wäre noch der Mangel von rachitischen Symptomen zu erwähnen. Nun wissen wir aus einer neueren Arbeit *Blochs*, daß in der überwiegenden Mehrzahl seiner Fälle nicht die geringsten Spuren einer rachitischen Erkrankung nachzuweisen waren. *Bloch* betont auch in seiner neueren Arbeit die avitaminotische Genese der Xerophthalmie, stellt aber dieselbe bei Rachitis unbedingt in Abrede.

Diesem einzigen Fall stehen aber 5 andere Fälle gegenüber, deren Erklärung nicht so ohne weiteres mit der einfachen Annahme einer insuffizienten, vitaminarmen Ernährung zu erklären ist, da die Säuglinge genügend A-Faktor erhielten und nach Beginn der Erkrankung die reichliche Zufuhr von A-Faktor vollkommen versagte.

*Fall 2.* Als erstes dieser Gruppe möchte ich einen Fall in Erinnerung bringen, den ich in der Medizinischen Klinik 1922 Nr. 44 beschrieben.

Am 26. 7. 1922 wurde der am 9. 5. desselben Jahres geborene Josef T. mit der Diagnose Pylorospasmus in die Reichsanstalt aufgenommen. Geburtsgewicht des Kindes war unbekannt. Das Kind wurde ausschließlich an der Brust ernährt, hat aber ständig viel in Schwall erbrochen und litt an Stuhlverstopfung. Bei der Aufnahme war das Kind bereits extrem abgemagert, nur 1710 g schwer. Am linken Auge war bereits Leukoma adhaerens entwickelt, am rechten Auge war ein tiefes, zentral gelegenes, in Zerfall begriffenes Hornhautgeschwür zu sehen. Während der 4 Tage der Beobachtung erbrach das Kind nicht, hatte normale Frauenmilchstühle, starb aber schließlich am 30. Juli an schwerem Marasmus. Die Sektion ergab, wie ich anderen Ortes ausführlich beschrieben habe, eine enge angeborene Stenose, den Pars descendens duodeni mit beträchtlicher konsekutiver Hypertrophie des Magens.

Wir haben in diesem Fall eine Keratomalazie bei einem Brustkind, das infolge der Darmstenose in einen Hungerzustand gerät und dabei eine doppelseitige schwere Keratomalazie bekommt. Die Mutter war eine recht kräftige Bäuerin vom Lande, die sich reichlich ernähren konnte; an eine Avitaminose infolge Vitaminarmut der Milch ist nicht zu denken. Das Kind behielt sicher sehr wenig von der zugeführten Nahrung, war also verhungert. Es handelt sich um eine quantitative Inanition.

Diese verursacht ebenso wie die partielle Inanition (Avitaminose) eine Herabsetzung der Resistenz und ermöglicht die Infektion an der am wenigsten durchbluteten Stelle, an der Kornea. Allerdings muß zur Erkrankung auch eine individuelle Disposition angenommen werden, da bei der Inanition auch nicht jedermann an Keratomalazie erkrankt. Ich schrieb damals: „Wir müssen betonen, daß es sich nicht um eine Avitaminose, sondern nur um eine *kachektische Reaktion* handeln kann.“ Diesem Fall prinzipiell gleichzustellen ist der nächste Fall:

*Fall 3.* Am 9. 8. 1923 wurde das Zwillingspaar Ludwig und Hertha Ch. im Alter von 2 Monaten in die Reichsanstalt aufgenommen. Die Kinder wurden etwa um einen Monat zu früh geboren. Das Geburtsgewicht des Knaben betrug 1600 g, das des Mädchens 2250 g. Beide bekamen Brust, wurden aber auch mit Drittelmilch nachgefüttert. Bis zur Aufnahme sollen sie mäßig zugenommen haben, hatten nie an Durchfall gelitten. Zur Zeit der Aufnahme war das Mädchen 3000, der Knabe 2200 g schwer. Letzter war in recht elendem Ernährungszustand; die Augenlider waren beiderseits geschwollen, die Hornhäute waren uneben, trüb, die Bindehäute sezernierten reichlich Eiter. Es bestand schwere Dyspnöe mit respiratorischen Flankeneinziehungen und Nasenflügelatmen ohne objektiv nachweisbaren pneumonischen Herd. Am rechten Auge erfolgte in der Nacht vom 12. auf den 13. 8. die Perforation, wobei es zum Irisprolaps kam. Am 15. 8. entstand auch am linken Auge ein zentrales Hornhautgeschwür, das bereits am 16. 8. zur Perforation und Irisprolaps geführt hatte. Trotz Frauenmilchernährung und reichlichen Lebertrangaben und Lokaltherapie war der rapide Zerfall der Hornhäute nicht aufzuhalten. Am 18. 8. starb das Kind nach einem Gewichtsverlust von 300 g in 9 Tagen. Die Sektion ergab eine difuse Lobulärpneumonie und eitrige Bronchitis in allen Lungenlappen nebst schwerer Atrophie aller inneren Organe.

Von der Zwillingsschwester sei nur kurz notiert, daß sie bei der Aufnahme auch in sehr schlechtem Ernährungszustand war, aber keine Pneumonie hatte; obwohl es große Mengen Frauenmilch bekam, war es 2 Monate lang nicht zum Gedeihen zu bringen. Nach wiederholten dyspeptischen Attacken erfolgte schließlich Reparation, und das Kind konnte, obwohl es nicht Lebertran und Butter bekam, geheilt entlassen werden.

*Epikrise:* Von Zwillingskindern, die ganz gleich ernährt wurden, mit einer Nahrung, die aller Wahrscheinlichkeit nach genügend Vitamin enthält, erkrankt das eine an einer foudroyanten Keratomalazie, das andere bleibt gesund. Beide Kinder sind schwer atrophisch; das Kind mit der Keratomalazie ist auch an einer Pneumonie erkrankt, die das Kind ad exitum bringt. Ernährungsverhältnisse, Ernährungszustand sind bei beiden Kindern gleich, die Differenz ist nur in der Pneumonie gegeben. Wir können also mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die auslösende Ursache der Keratomalazie neben der schweren Ernährungsstörung der Infekt der Pneumonie war, der die Resistenz des Kindes so weit herabsetzte,

daß die Hornhautgangrän ermöglicht wurde. Sofort einsetzende Vitamintherapie blieb fruchtlos.

*Genck* erwägt die Möglichkeit, daß eine mangelnde Fähigkeit des durch Infektionen geschädigten Organismus, Vitamine aufzunehmen, die Ursache der Xerophthalmie sein könnte. Wir haben gar keinen Grund, eine isolierte Unfähigkeit des Organismus zur Resorption von Vitaminen anzunehmen, viel richtiger erscheint es dagegen in unserem Falle, daß die Fähigkeit desselben, ihre Substanz zu regenerieren, die ganze Assimilation, der ganze Rezeptorenapparat einen irreparablen Schaden erlitten hat. Dadurch kommt es zu einer schweren Ernährungsstörung der Gewebe und zur Möglichkeit verschiedener Infektionen, wie Druckatrophien, Dekubitus, die sekundär infiziert werden können, Pyodermie, ja auch Pyelitis, die wir auch oft als Komplikation primärer schwerer Ernährungsstörung auftreten sehen, und nicht zuletzt die Xerophthalmie. Die alten Ophthalmologen beschrieben die Keratomalazie als Folge schwerer Brechdurchfälle der Säuglinge und stellten immer eine absolut infauste Prognose, oft im Gegensatz zum Pädiater, wenn auch der Ernährungszustand noch ein leidlich guter war. Die gehäuften schweren Durchfälle in Anstalten, wie es die alten Ophthalmologen in Zusammenhang mit der Xerophthalmie sahen, gehören der Vergangenheit an; deswegen ist diese Genese der Xerophthalmie unter dem Einfluß der Vitaminlehre in Vergessenheit geraten, obwohl sie bei einem großen Säuglingsmaterial noch mitunter beobachtet werden kann, ohne einen Mangel an A-Faktor annehmen zu müssen. Diesbezüglich seien 3 Fälle geschildert:

***Fall 4.*** Edmund H., geboren am 7. 4. 1920, wurde im Alter von 4½ Monaten am 23. 9. mit einem Gewicht von 4070 g in die Reichsanstalt aufgenommen. Das Kind war 4½ Monate an der Brust, gedieh gut, wurde abgestillt und dann mit Halbmilch ernährt. Nach der Abstillung war das Kind in einer Kostpflege, erkrankte dort an Darmkatarrh und nahm 350 g ab. Das Kind war bei der Aufnahme blaß und in schlechtem Ernährungszustand, hat anfangs öfters erbrochen, worauf es mit Keksbrei und Halbmilch ernährt wurde. Dabei erfolgte Gewichtsanstieg in 2 Wochen bis 4100 g. Die Stühle waren anfangs gut, jedoch bereits in der 3. Woche traten dünne schleimige Stühle auf, und das Kind fieberte hoch. Der Stuhl wurde alsbald blutig; die bakteriologische Untersuchung ergab Dysenteriebazillen vom Typus Flexner. Die Durchfälle waren nicht zum Stillstand zu bringen. In den ersten 2 Wochen der Erkrankung erfolgte eine Gewichtsabnahme von 800 g. Trotzdem auf Frauenmilch- und Eiweißmilchnahrung übergegangen wurde, konnte der Verfall nicht aufgehalten werden. Das Kind wurde schwer atrophisch. Am 8. 11. bei einem Gewicht von 3200 g trat an der linken Hornhat nach vorangehender Konjunktivitis eine zentrale Trübung auf, die bald zur Perforation führte. Gleichzeitig traten zahlreiche subkutane Blutungen auf, und am 12. 11. erfolgte der Exitus. Eine Sektion wurde leider nicht vorgenommen. Es sei bemerkt, daß zur Zeit der Beobachtung außer diesen einem Fall im Hause kein Ruhrfall zur Beobachtung kam.

*Epikrise:* Wir haben einen Fall einer Säuglingsruhr, die mit einer schweren Gewichtsabnahme einhergeht und schließlich zu einer Keratomalazie führt. Ein Mangel an fettlöslichem Vitamin kann nicht angenommen werden. Die Keratomalazie kann auf eine Inanition der Gewebe zurückgeführt werden, die wiederum durch die Darminfektion bzw. Durchfälle bedingt ist. Dabei bleibt es gleichgültig, ob es sich um eine allgemeine Inanition oder aber um einen infolge der Inanition gleichzeitigen Mangel von A-Faktor handelt. Das letztere erscheint deswegen unwahrscheinlich, da es im Tierversuch nicht gelingt, durch quantitativ ungenügende, sonst aber suffiziente Nahrung eine Keratomalazie hervorzurufen. Hier sei übrigens erwähnt, daß es *Bulley* gelang, bei allerdings wenigen Tieren, aus dem Material keratomalazischer Augen bei sonst gesunden und suffizient ernährten Ratten durch Verimpfen ins Auge eine Keratomalazie hervorzurufen. *Mac Carrison* führt die Keratomalazie auf die durch Avitaminose bedingte herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des Organismus zurück. Die Xerophthalmie blieb bei seinen avitaminotischen Ratten aus, wenn der Konjunktivalsack täglich sorgfältig gespült wurde.

Schließlich haben wir zwei Fälle beobachtet, bei denen eine schwere chronische Dyspepsie unter starker Gewichtsabnahme rasch zur Atrophie und schließlich zur Keratomalazie und zum Tode führte.

*Fall 5.* Johann M. wurde im Alter von 6 Wochen am 19. 9. 1923 in die Anstalt aufgenommen. Das Kind war bis 2 Tage vor der Aufnahme an der Brust, wurde plötzlich abgestillt, da die Mutter wegen einer schweren Nierenbeckenentzündung ins Krankenhaus mußte. Bei uns aufgenommen, hatte das Kind dyspeptische Erscheinungen, nebst ausgedehntem Ekzem und Pyodermie. Das Kind wurde zuerst bei einer Amme angelegt, da es aber die Brust bald nicht nahm, mit abgespritzter Frauenmilch ernährt. Bei der Aufnahme war das Kind 3800 g schwer. Es nahm in der 1. Woche 200 g, in der 2. Woche 600 g ab. In der 3. Beobachtungswoche kam es zwar zum Gewichtsstillstand, aber es traten neue Hautabszesse und auch eine Rückenphlegmone auf. Zugleich auch erhöhte Temperaturen. Am 13. 10., das ist am 25. Tage des Anstaltsaufenthaltes, tritt Lidschwellung und eitrige Sekretion am rechten Auge auf. Am 16. 10. treten zahlreiche stecknadelkopfgroße Hautblutungen auf Nasenflügelatmen und Dyspnöe lassen auf Pneumonie schließen, obwohl keine objektiv nachweisbaren Lungenveränderungen vorhanden sind. Am rechten Auge war an diesem Tage ein randständiges Hornhautgeschwür zu bemerken. Am 18. 10. war bereits der größte Teil der Hornhaut zerfallen; am 19. 10. traten analoge Veränderungen an der linken Hornhaut auf. Unter ständiger Gewichtsabnahme in den letzten Tagen und dünnen, schleimigen Stühlen starb das Kind am 20. 10. Vom ersten Tag der Xerose bekam das Kind Lebertran, aber ohne Erfolg. Die Sektion ergab eine Atrophie der Darmschleimhaut, fettige Degeneration der Leber, ausgedehnte Hautphlegmone und Abszesse; im Eiter waren grampositive Häufchen Kokken. Außerdem bestand eine Lobulärpneumonie des rechten Ober- und Unterlappens.

*Epikrise:* Ein Brustkind leidet an Pyodermie, ist in seiner Resistenz geschwächt. Es wird plötzlich abgestillt; es stellt sich eine Dyspepsie ein, die diätetisch nicht mehr zu beeinflussen ist; es treten noch ausgedehnte Hauteiterungen auf. Das Kind wird atrophisch trotz reichlicher Darreichung von Frauenmilch. Am 25. Tage der Beobachtung tritt Xerophthalmie auf, am 32. Tage Exitus. Von einem Mangel an A-Vitamin kann keine Rede sein.

Bei *Fall 6* können wir uns kurz fassen. Ein 3 Monate altes künstlich ernährtes, stark hypotrophisches Kind wurde 3 Wochen lang mit Halbmilch (mit Reisschleim) und Keksbrei ernährt, wobei sein Gewicht von 3100 auf 3450 g gestiegen ist. Am 23. Beobachtungstag (23. 1. 1923) Durchfall und plötzlicher Gewichtssturz von 240 g binnen 24 Stunden. 24stündige Teediät, dann Frauenmilchernährung können den Gewichtssturz nicht aufhalten. Bereits am 28. 1., also am 5. Krankheitstag bei einem Gewicht von 2750 g tritt Xerose an der linken Hornhaut auf; am 30. 1. ist an der linken Hornhaut zentral ein breiteres tiefes Geschwür zu sehen. Am 31. 1. morgens beginnt die Xerose am rechten Auge. Am Abend desselben Tages stirbt das Kind bei einem Gewicht von 2650 g. Sektionsbefund ergibt außer atrophierendem Katarrh der Darmschleimhaut und hochgradigem Marasmus nichts von Bedeutung.

*Epikrise:* Bei einer schweren akuten Dyspepsie tritt bereits am fünften Krankheitstage Keratomalazie auf und am achten Tage Exitus. Von einer Avitaminose kann auch hier keine Rede sein. Auch konnte in diesem Fall keine Infektion festgestellt werden. Die Keratomalazie ist also nur der schweren Ernährungsstörung zuzuschreiben. Merkwürdig ist hier das rasche Auftreten der Keratomalazie. Bei Tierexperimenten dauert es viele Wochen, bis es gelingt, bei einer Ratte eine Keratomalazie hervorzurufen; hier genügt bereits eine Ernährungsstörung von wenigen Tagen. Dabei ist zu bedenken, daß bei einem Säugling eine Woche einen verhältnismäßig kurzen, bei der jungen Ratte aber einen sehr beträchtlichen Lebensabschnitt bedeutet. Auch die Annahme eines stark erhöhten Vitaminverbrauches, die bis jetzt noch nicht mit absoluter Sicherheit bewiesen ist, kann die kurze Zeitspanne nicht erklären.

Wir konnten also 6 Fälle von Keratomalazie sammeln, von denen ein einziger Fall als Avitaminose, nach ihrem ganzen Verlauf beurteilt, zu bezeichnen ist. Die übrigen 5 Fälle widersprechen aber der Annahme einer Avitaminose. Der zweite Fall ist eine Inanition infolge anatomischer Ursachen, der letzte Fall eine akute Dyspepsie mit einem auffallend raschen Auftreten der Xerophthalmie. Im dritten, vierten und fünften Fall ist neben der schweren Ernährungsstörung eine bakterielle Infektion (Pneumonien, Hauteiterungen). Alle fünf Fälle haben gemeinsam, daß bei ihnen sich eine hochgradig herabgesetzte

Immunität im allgemeinen und auch lokal (Hornhaut) ungezwungen annehmen läßt, dagegen keine Anhaltspunkte für eine Avitaminose vorhanden sind. Mit Ausnahme des ersten Falles, den wir als Avitaminose bezeichnen möchten, wo die Vitamintherapie auch von eklatantem Erfolg ist, versagt dieselbe bei den übrigen fünf letal endenden Fällen.

Wir können also zwei Gruppen der Xerophthalmie im Säuglingsalter nach ihrer ätiologischen Genese unterscheiden. Die erste Gruppe ist eine Avitaminose, die Dystrophia alipogenetica Blochs; sie ist aber bei uns äußerst selten. Sie ist der experimentellen Keratomalazie gleichzusetzen. Allerdings ist die Möglichkeit zu diskutieren, daß der Bedarf der verschiedenen Organismen an A-Faktor eine verschiedene sein kann, je nach dem angeborenen Vitaminvorrat, nach der vorhergehenden Fütterung, nach der Disposition. Daher vielleicht die Angaben, daß einerseits Buttermilch und Magermilch Keratomalazie heilen, andererseits, daß sie es hervorrufen können. Ich würde deswegen den Ausdruck Avitaminose durch *Hypovitaminose* ersetzen. — Die zweite, weitaus größere Gruppe unseres Materials rechtfertigt die Auffassung der alten Ophthalmologen (*Gräfe*, *Leber*), die die Erkrankung als ein Signum mali ominis betrachten. Nur das überaus reiche Säuglingsmaterial ermöglichte es, in den letzten vier Jahren unter 2000 Säuglingsaufnahmen 6 Fälle beobachten zu können. Unsere geringe Mortalität, wovon nur 17,4% auf Ernährungsstörungen fallen, berechtigt uns zur Annahme — da doch alle fünf Fälle tödlich geendet haben —, daß die Keratomalazie als Zeichen von schwersten irreparablen Ernährungsstörungen aufzufassen ist. Bei diesen schweren Schädigungen haben die Zellen des Organismus die Fähigkeit, lebenswichtige Stoffe aufzunehmen und Immunstoffe zu bilden, verloren und sind dadurch jeder Schädigung, jeder Infektion leicht zugänglich. Daß interkurrente, durch die Ernährungsstörung ermöglichte anderweitige Infektionen den Hornhautzerfall beschleunigen, ist selbstverständlich. Wie weit angeborene Disposition bei der Keratomalazie mitspielt, können wir bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse noch nicht entscheiden. Immerhin muß diese eine bedeutende Rolle spielen; denn die zwei Fälle der Wiener Ophthalmologen *A. Fuchs* und *Pillat* haben mit unseren Fällen nicht einmal die dyspeptisch infektiöse Genese gemein und können nur auf konstitutionelle Momente zurückgeführt werden.

Indem wir zwei verschiedene ätiologische Genesen der Keratomalazie unterscheiden, wollen wir nicht vergessen, daß zwischen beiden fließende Übergänge vorhanden sind. Wir müssen den Zusammenhang zwischen Avitaminose und In-

fektion und die gemeinsame Beeinflussung des Ernährungszustandes durch beide bedenken. Ich konnte nachweisen, daß vitaminarm ernährte Ratten in ihrem Dünndarm zahlreiche Bakterien beherbergen (aufsteigende oder endogene Infektion im Sinne *Moros*), dagegen bei normal ernährten Ratten der Dünndarm bakterienarm ist. Nun konnte *Bernheim-Karrer* zeigen, daß der Darm normaler Kaninchen oder Meerschweinchen bakterienfrei bzw. bakterienarm ist, dagegen von Bakterien überwuchert wird, wenn die Tiere parenteral durch Bakteriengifte (Diphtherietoxin) geschädigt werden. Also eine gleiche Beeinflussung durch Avitaminose und Bakteriengifte! Neuere Arbeiten, besonders aus dem Biekelschen Institut, lassen uns einen Einblick auf die Wirkungsweise der Vitamine gewinnen *R. Wagner* hat die Meinung geäußert, auf Grund experimenteller Untersuchungen und eines klinischen, hochinteressanten Falles, daß die Avitaminose auf dem Wege der Drüsen mit innerer Sekretion wirke. Seine Versuchsratten bekamen viel früher eine Keratomalazie, wenn die Schilddrüsen der betreffenden Tiere entfernt wurden. — *Bickel* und Mitarbeiter haben jüngst feststellen können, daß bei vitaminarm ernährten Tieren die Fähigkeit der Leber, Gyklogen zu spalten, verloren gegangen ist; dagegen wird diese Fähigkeit zurückerlangt, wenn Insulin injiziert wird. — Daraus geht hervor, daß die Vitamine hormonartig wirken. Dafür spricht, daß sie auch durch den Darmtrakt wirken, ähnlich wie eine Reihe von Hormonen. Wir finden bei avitaminotisch ernährten Tieren eine hochgradige Atrophie der Drüsen mit innerer Sekretion, parallel finden wir eine hochgradige, die allgemeine Atrophie weit übertreffende Atrophie der Drüsen mit innerer Sekretion bei an schweren Ernährungsstörungen nichtinfektiöser und infektiöser Genese gestorbenen Säuglingen. Es würde den Rahmen unseres Themas überschreiten, auf Einzelheiten einzugehen. Jedenfalls können Vitaminmangel und bakterielle Schädigung gleichsinnig wirken; es ist weiter anzunehmen, daß zwischen Vitamin- und Hormonwirkung innige Beziehungen bestehen, daher die Verschiedenheit gleicher Ernährung bei verschiedenen Individuen, daher die „Disposition" für avitaminotische Schädigungen. Hier eröffnet sich noch ein weites Feld für klinische und experimentelle Forschungen.

In schroffem Gegensatz zu dem schweren Verlauf unserer Fälle steht der günstige Verlauf der von *Bloch* mitgeteilten Fälle. Seine Fälle beruhen meistens auf hypovitaminotischer Grundlage, sind also mit Vitamindarreichung gleich zu beheben. Übereinstimmend mit unseren Fällen und der von *Stolte* ist die große Zahl der der Keratomalazie vorangegangenen Infek-

tionen. Beide Arten der Entstehungsmöglichkeit der Xerophthalmie, sowohl die hypovitaminotische als die dyspeptische, haben das gemeinsam, daß die Resistenz des Organismus, und in erster Linie der Hornhaut herabgesetzt wird. Wenn Versuchstiere an Avitaminose zugrunde gehen, ist die Todesursache meistens in der durch die verminderte Resistenz ermöglichten Infektion gelegen. Da die Resistenz aber von individuellen und konditionellen Faktoren abhängt, ist es selbstverständlich, daß die Schädigungen, die zur Erkrankung der Hornhaut führen, sehr different sein müssen.

Zusammenfassend möchte ich unsere Erfahrungen in folgenden Sätzen formulieren. Die Xerophthalmie ist bedingt durch eine allgemein herabgesetzte Resistenz des Organismus gegenüber Infekten verschiedener Art. Sie kann bedingt sein durch Avitaminose oder Hypovitaminose oder auch durch schwere Ernährungsstörungen enteraler und parenteraler Genese. Erstere geben quoad lokale Erkrankung und auch vitam eine günstige Prognose bei der Behandlung der Erkrankung mit A-Faktor-reichen Substanzen; bei letzteren ist die Medikation ohne Erfolg, da die Keratomalazie (hier mit Recht Hornhautgangrän genannt) nur ein Zeichen einer irreparablen Störung des ganzen Organismus darstellt.

## *Literaturverzeichnis.*

*Altmann*, Sitzungsber. der Wien. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderh. (Pädiatr. Sektion) vom 21. 3. 1920. Ref. Wien. Med. Wschr. 1920. S. 1131, — *Barchetti*, Dies. Sitzung. Ref. dortselbst S. 1183. — *Berg, Raymar*, Die Vitamine. 1922. Kapitel über Keratomalazie (mit Literatur). — *Bickel* und *Colazzo*, D. Med. Wschr. 1923. Nr. 45. — *Bloch*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 89. 1919. — *Derselbe*, Mtsschr. f. Kinderh. Czerny-Festschrift. 1923. — *Bulley*, zit. nach R. Berg. — *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung. Bd. I. S. 67. 1. Aufl. — *Elschnig*, zit. nach Graefe-Saemisch; *Förster*, zit. nach Graefe-Saemisch. — *Freise, Goldschmidt* und *Frank*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 13. — *Fuchs, A.*, Sitzungsber. d. Wien. ophthalmolog. Gesellsch. vom 20. 3. 1922. Ref. Kl. Mtsbl. f. Augenh. — *Genck*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 24. 1921, — *Grallua*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 27. 1923. — *Graefe-Saemisch*, Handb. d. Augenh. Bd. XI. 2.—3. Aufl. S. 379. Dortselbst auch ältere Literatur. — *Ishikara*, Klin. Mtsbl. f. Augenh. 1913. — *Hamburger, R.*, D. Med. Wschr. 1923. S. 1301. — *Hopkins*, zit. nach Raynar Berg. — *Krämer, Richard*, Wien. Med. Wschr. 1921. S. 1063. — *Mac Carrison*, zit. nach Schiff. — *Mac Collum* und *Davis*, zit. nach Raynar Berg. — *Mori*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 59. 1904. — *Pillat*, Sitzungsber. d. Wien. ophthalmolog. Gesellsch. v. 20. 3. 1922. Ref. in Kl. Mtsbl. f. Augenh. — *Schiff*, D. Med. Wschr. 1922. S. 1624. — *Stolte*, Kl. Mtsbl. f. Augenh. Bd. 68. 1922. — *Stransky*, Sitzungsber. d. Tagung d. Dtsch. Gesellsch. f. Kinderh. in Göttingen. 21.—22. 9. 1923. Ref. in Mtsschr, f. Kinderh. — *Thalberg*, Graefes Archiv. 1882. — *Wagner*, Sitzungsber. d. Tagung d. Dtsch. Gesellsch. f. Kinderh. September 1922 in Leipzig. Ref. in Mtsschr. f. Kinderh. Februarheft 1923.

III.

(Aus der Berliner Universitäts-Kinderklinik.)

# Beiträge zur Sinnesphysiologie der Frühgeburt.

Von

ALBRECHT PEIPER.

(Mit einer Kurve.)

Nimmt man eine gesunde schlafende Frühgeburt aus ihrem Bette heraus, so bewegt sie sich und schreit kräftig, sie fängt an zu gähnen, öffnet auch manchmal ihre Augen. Ihre Sinne sind also bereits imstande, Reize aufzunehmen und weiterzuleiten. Sie vermag auch schon Unlust zu äußern. Lustbetonte Affekte sind dagegen bei ihr, ebenso wie beim Neugeborenen, noch nicht nachzuweisen. Nur auf einem Umwege läßt sich ermitteln, ob ihr etwas angenehm ist: das schreiende Kind beruhigt sich, wenn es aufgenommen wird, hin und her gewiegt wird, wenn man es zudeckt oder ihm Nahrung gibt. Es unterscheidet also schon angenehme und unangenehme Empfindungen.

Um die Reizbarkeit der einzelnen Sinnesorgane zu prüfen, gibt es mehrere Wege. Aus der einfachen Beobachtung geht bereits hervor, daß der Tast- und Schmerzsinn erregbar sind. So reagiert das Kind in jedem Falle auf genügend starke Nadelstiche, indem es das Gesicht verzieht, schreit oder sich stärker bewegt. Einfach ist auch die Untersuchung des Geschmackes: auf bitter schmeckende Stoffe wie Tinctura amara reagiert die Frühgeburt ebenso wie der reife Neugeborene mit einem ungemein charakteristischen Mienenspiel. Schon *Kußmaul* hat diesen Vorgang beschrieben. Meist sind die Augen der Frühgeburt geschlossen. Sind sie aber zufällig offen, so werden die Lider bei einfallendem Lichte zusammengekniffen. Die Pupillen sind stets lichtempfindlich. Es lassen sich also leicht durch Reizung des Gesichtssinnes Reflexe auslösen.

Dagegen ergibt die bloße Beobachtung nicht ohne weiteres, ob das Ohr Sinnesempfindungen vermittelt. Um diese Frage zu entscheiden, bedient man sich am besten eines plötzlich einsetzenden Reizes, also eines Schreckreizes, und beobachtet die Reaktion des Kindes dabei. Wie vom Erwachsenen her bekannt

ist, reagiert der Erschrockene mit Veränderungen im Blutkreislauf, in der Atmung, Sympathikusinnervation, Haltung der willkürlichen Muskulatur (Zusammenfahren) usw. An der Schreckreaktion ist die Reizbarkeit des untersuchten Sinnesorgans zu erkennen. Dieses Verfahren läßt sich auf die meisten Sinne anwenden.

*Canestrini,* der den reifen Neugeborenen untersuchte, schrieb gleichzeitig seine Atmung und an der offenen großen Fontanelle seinen Hirnpuls. Er hat mit diesem Verfahren einwandsfrei bewiesen, daß die Sinne des Neugeborenen reizbar sind. Ob die Reize nun aber unmittelbar Atmung und Hirnpuls verändern, geht aus seinen Kurven nicht mit voller Deutlichkeit hervor. Wenn man nämlich einen ruhig daliegenden Säugling erschrickt, so fährt er zusammen. Seine Bewegungen entstellen Atem- und Hirnpulskurven; es ist dann zweifelhaft, ob die auftretenden Veränderungen nicht einfach durch Mitbewegungen zustande kommen. Nach unserer Ansicht haben sie die meisten Kurven *Canestrinis* beeinflußt. Der Wert seiner Versuche wird dadurch nicht vermindert; denn schon die Feststellung, daß der Reiz überhaupt körperliche Reaktionen irgendwelcher Art hervorruft, beweist die Reizbarkeit des untersuchten Sinnesgebietes. Ob sich dabei Atmung und Hirnpuls verändern, ob nur Mitbewegungen der willkürlichen Muskulatur auftreten, oder ob beides geschieht, ist für diese Frage unwichtig.

Wäre es sogar richtig, daß sich auf den Reiz hin die Spannung der Hirnkapillaren ändert, so ist damit noch gar nichts über gleichzeitige Bewußtseinsvorgänge ausgesagt. Vielleicht handelt es sich auch hier nur um einen Reflex wie beim Zusammenfahren oder bei den Veränderungen in der Atmung. So konnte ich beim älteren Kinde im Schlafe Veränderungen des Hirnpulses und der Atmung hervorrufen, ohne daß es erwachte oder hinterher etwas von dem Reize wußte. Aus den Versuchen *Canestrinis* läßt sich deshalb nur schließen, daß die Sinnesorgane des Neugeborenen reizbar sind.

Bei einer Frühgeburt ist es nicht möglich, den Hirnpuls zu schreiben; sind doch schon in den meisten Versuchen *Canestrinis* am Neugeborenen die Ausschläge recht gering. Wir haben deshalb ganz darauf verzichtet und uns mit der Atmung[1]) begnügt. Sie wurde durch eine Kapsel aufgenommen,

---

[1]) Den Einfluß von äußeren Reizen auf die Atemkurve des schlafenden Kindes haben außer *Canestrini* noch *Bechterew, Cramaussel, Eckstein* und *Rominger* untersucht.

die über der Brust befestigt war. Von ihr führte ein Schlauch zu einer Mareyschen Kapsel. Ein zweiter Hebel schrieb den Reiz. Seine Kapsel war mit einem Gummiballon verbunden, der im Augenblick des Reizes zusammengedrückt wurde. Die Zeit wurde in Abschnitten von $1/5$ Sekunden geschrieben. Als Uhrwerk diente ein Zimmermannsches Kymographion. In der hier wiedergegebenen Kurve stellt die oberste Linie die Atmung, die mittlere die Zeit und die untere den Augenblick des Reizes dar. Sie ist von links nach rechts zu lesen.

Bekanntlich atmet die Frühgeburt nicht so regelmäßig wie im späteren Leben. Nicht selten treten kürzere oder längere Atempausen auf, zu anderen Zeiten folgen große und kleine Atemzüge unregelmäßig aufeinander, und wieder zu anderen Zeiten wird die Atmung vollkommen gleichmäßig. *Eckstein* und *Rominger* haben Proben der verschiedenen Atemtypen wiedergegeben, die mit unseren Erfahrungen gut übereinstimmen. Wahrscheinlich ist das Atemzentrum in seiner Entwicklung noch rückständig.

Es war festzustellen, ob sich die Atmung unter dem Einfluß des Reizes veränderte. Offenbar kann dies nur geschehen, wenn sie vorher ganz regelmäßig war. Es mußte also immer eine solche Zeit abgewartet werden. Selbst ein scheinbar ganz ruhig weiterschlafendes Kind kann unter äußeren Reizen seine Atmung verändern. Es war deshalb unbedingt nötig, vorher alles, was es stören konnte, auszuschalten. Die Untersuchung wurde deshalb in einem ruhigen Einzelzimmer vorgenommen. Damit das Kind möglichst unbehelligt blieb, wurde es in seinem gewohnten Körbchen dorthin gebracht. Erst längere Zeit, nachdem ihm die Aufnahmekapsel umgelegt war, fand die eigentliche Untersuchung statt. Für gewöhnlich befindet sich die Frühgeburt in einem schlafähnlichen Zustande. Nur stärkere Reize können sie daraus vorübergehend wecken; wenn sie aufhören, schläft sie bald wieder ein. Alle hier angeführten Versuche wurden am schlafenden Kinde vorgenommen, schon deshalb, weil sich die Kinder im Wachen zu sehr bewegen.

An rasch aufeinanderfolgende Reize gewöhnt sich auch schon die Frühgeburt, so daß schließlich eine Reaktion überhaupt ausbleibt. Man kann sich leicht davon überzeugen, wenn man bei tiefer Ruhe plötzlich in die Hände klatscht. Das Kind erschrickt und fährt zusammen. Bei rasch wiederholten Versuchen bleibt die Reaktion zuletzt aus. Deshalb mußten zwischen die einzelnen Versuche genügend lange Pausen eingelegt werden.

Es wurden drei Frühgeburten untersucht. Die jüngste und

kleinste war 3 Tage alt, 37 cm lang, sie wog 1250 g. Von ihr stammen die meisten Kurven. Die beiden anderen Kinder waren bei den Versuchen 14 Tage alt, 42 cm lang und wogen gegen 1600 g.

Reizte man ein beliebiges Sinnesorgan, so wurde meist die willkürliche Muskulatur mitbewegt. Dies ließ sich an vielen Kurven feststellen. Der nun folgenden Besprechung liegen nur solche zugrunde, bei denen sich ausschließlich die Atmung änderte, während das Kind sonst ganz ruhig blieb. Dabei ergaben sich zwei entgegengesetzte Reaktionsformen: *die Atmung kann sich auf den Reiz hin entweder verstärken oder verflachen.* Im ersten Falle ist der nächste Atemzug vertieft, und die späteren folgen etwas rascher aufeinander. Im anderen Falle verflacht sich die Atmung, ja es kann zu einer mehr oder weniger gut ausgebildeten Atempause kommen. In unseren Versuchen dauerte sie bis zu 9 Sekunden. Auf den Kurven erschienen dann nur die kleinen durch die Herztätigkeit verursachten Wellen. Die nächsten Atemzüge waren gleichfalls meist beschleunigt. Ganz verschieden war die Zeitdauer, bis sich der alte Atemrhythmus wiederherstellte.

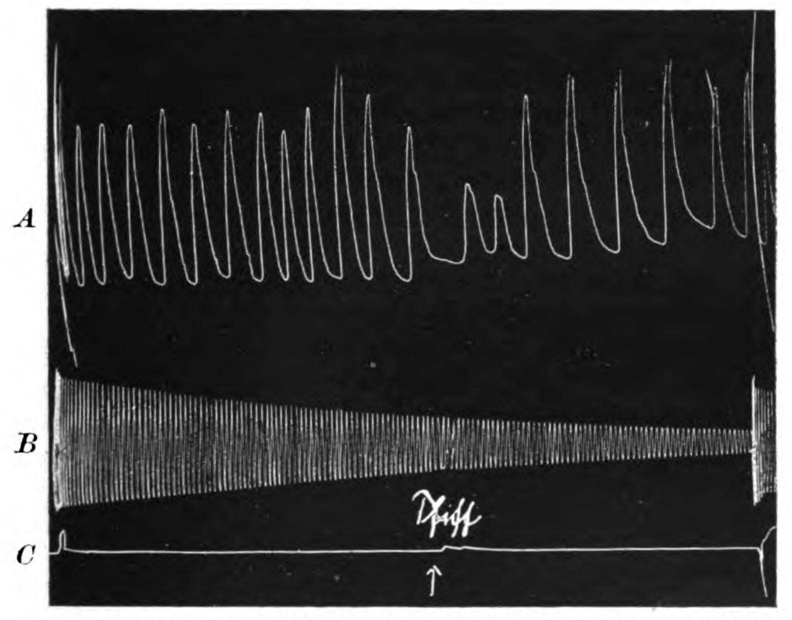
Was haben diese beiden Reaktionsformen zu bedeuten? Die Reaktion ist von zwei Größen abhängig, nämlich von der Stärke des Reizes und der Reizbarkeit des Sinnesorganes. Die Reizstärke blieb in den Versuchen möglichst unverändert, dagegen schwankte die Reizbarkeit der Frühgeburten erheblich. Bei Versuchen am schlafenden älteren Kinde erhielt ich die gleichen Reaktionsformen. Ich hatte den Eindruck, daß das Kind bei einer Atempause näher am Erwachen war, als wenn es nur mit einem tieferen Atemzug reagierte. So dürfte auch bei der Frühgeburt die Atempause eine stärkere Reizwirkung darstellen. *Gleichgültig für die Form der Reaktion aber war es, welches Sinnesorgan gereizt wurde.*

Der *Gehörsinn* wurde in ganz ruhiger Umgebung geprüft. Als Reiz diente kurzes Blasen auf einer Kindertrompete oder plötzlicher lauter Anruf. Die Reaktionen waren deutlich zu erkennen. Es war geradezu auffallend, wie sich die Atmung schon auf zufällige Geräusche wie Stuhlscharren oder Klappern veränderte. Die Frühgeburt liegt keineswegs teilnahmslos da; sie steht, selbst wenn sie sich nicht bewegt, in enger Verbindung mit den Vorgängen ihrer Umgebung. (Vgl. Kurve.)

Daß die Frühgeburt *lichtempfindlich* ist, folgt aus der einfachen Beobachtung. Auch auf der Atemkurve sind die Veränderungen deutlich zu erkennen. Als Lichtquelle wurde eine elektrische Lampe mit geräuschlosem Schalter verwandt. Schon

bei der Frühgeburt besteht deutliches *Schmerzgefühl.* Nadelstiche in der Stirngegend veränderten die Atmung in der charakteristischen Weise. Bei stärkeren Reizen wurde das Kind sehr unruhig.

Der *Wärmesinn* des Neugeborenen ist oft untersucht worden (*Kußmaul, Genzmer, Canestrini*). Es wurde aber immer der Tastsinn mitgereizt, z. B. durch Anblasen mit kalter Luft, Aufspritzen von Äthylchlorid oder Auflegen von kaltem Metall. Will man wirklich nur den Wärmesinn prüfen, so muß der Versuch anders ausgeführt werden. Ich verwandte eine Metall-




*A* = Atmung. *B* = Zeitschreibung ($^1/_5$ Sek.). *C* = Reizschreibung.

kapsel, die mit einem Zu- und einem Ableitungsrohr versehen war. Sie wurde zunächst mit körperwarmem Wasser angefüllt und über dem Bauch befestigt. Leitete man nun plötzlich eisgekühltes Wasser hindurch, so änderte sich nur die Temperatur, während die Berührung unverändert blieb. Die Kinder reagierten rasch und stark auf diesen Reiz, er war ihnen offenbar sehr unangenehm. Sie bewegten sich und schrien heftig. Die Atemkurven wurden durch ihre Mitbewegungen beeinflußt.

Den *Geschmack* habe ich nicht in dieser Weise untersucht, weil die Schluckbewegungen die Atmung verändern. Außerdem zeigt ja der Kußmaulsche Versuch die Reizbarkeit dieses Sinnes aufs deutlichste. Aus ähnlichen Gründen unterblieb eine Prüfung des *Tastsinnes.* Als *Geruchsreiz* diente Tinctura asae

foetidae. Die so erzielten Kurven sind nicht eindeutig, doch besteht die Möglichkeit einer gewissen Beeinflussung. Wahrscheinlich ist der Geruchsinn schwerer zu reizen als die anderen Sinnesorgane. *Canestrini* fand beim reifen Neugeborenen das gleiche.

Vergleichen wir überhaupt unsere Befunde an Frühgeburten mit denen, die man am reifen Neugeborenen erhoben hat (*Kußmaul, Genzmer, Preyer, Canestrini*), so ergeben sich keine Unterschiede. *Schon die Sinnesorgane der Frühgeburt sind imstande, Reize aufzunehmen und weiterzuleiten.* Als Folge davon treten reflexartige Veränderungen des Atemrhythmus auf. Der Kreislauf dürfte sich in ähnlicher Weise verändern. Ob diese Vorgänge aber von Empfindungen begleitet sind, die der Frühgeburt zum Bewußtsein kommen, darüber läßt sich auf Grund unserer Versuche nichts aussagen. Es wird davon abhängen, wie weit man überhaupt einer Frühgeburt ein Bewußtsein zuschreiben will. Diese Frage ist mehr Sache der Definition als der experimentellen Prüfung.

Mit dem gleichen Verfahren läßt sich auch die Reizbarkeit der Idioten untersuchen. Uns stand ein mikrozephales Kind von 13 Monaten zur Verfügung, das meistens ganz teilnahmslos dalag. Auf Licht- und Schallreize ergaben sich bei ihm die gleichen Kurven wie bei den Frühgeburten. Die entsprechenden Sinnesorgane waren also reizbar. Die Frage, ob ein Säugling taub ist, würde sich auf diesem Wege gleichfalls leicht entscheiden lassen.

## *Zusammenfassung.*

Mit Hilfe der Atemkurve wurde die Reizbarkeit der Frühgeburten untersucht. Auf Gehör-, Gesichts-, Schmerz- und Kältereize veränderte sich die Atmung deutlich. Die Frühgeburt ist nicht weniger reizbar als der ausgetragene Neugeborene.

## *Literaturverzeichnis.*

*W. v. Bechterew*, Folia Neurobiologica. *2*. 1908. 362. — *S. Canestrini*, Über das Sinnesleben des Neugeborenen. Berlin 1913. — *Cramaussel*, Referat i. Neurol. Zentralbl. *32*. 1913. 105. — *A. Eckstein* und *E. Rominger*, Ztschr. f. Kinderh. *28*. 1. 1921. Arch. f. Kinderh. *70*. 1. 1922. — *A. Genzmer*, Untersuchungen über die Sinneswahrnehmungen des neugeborenen Menschen. Dissert. Halle 1873. — *A. Kußmaul*, Untersuchungen über das Seelenleben des neugeborenen Menschen. 3. Aufl. Tübingen 1896. — *W. Preyer*, Spez. Physiol. des Embryo. Leipzig 1885. Seele des Kindes. 9. Aufl. Leipzig 1923.

IV.

# Neue Beiträge zur Epidemiologie der Diphtherie.

Nach Untersuchungen in Schleswig-Holstein.

Von

Sanitätsrat Dr. HANSSEN,

Kinderarzt in Kiel.

Die wichtigsten Nachrichten zur Geschichte der Diphtherie im Altertum sind folgende: Eine Stelle in den Susrutas Ayur Veda wird manchmal auf Diphtherie bezogen; wahrscheinlich liegt aber ein Irrtum vor. Bei *Hippokrates* finden sich aber verschiedene Bemerkungen, welche wohl sicher auf Diphtherie hindeuten. Hippokrates (De dentitione, Littré, Œuvres complètes d'Hippocrate, Tom. VIII, S. 546, und Fuchs, Hippokrates' sämtliche Werke, I. Bd. 658—60) spricht wiederholt von Krankheiten der Mandeln. § 24: Bei Verschwärungen an den Mandeln ist das Vorhandensein von etwas Spinnengewebeartigem kein gutes Zeichen. § 22: Bei kleinen Kindern sind bedeutende Verschwärungen an den Mandeln, falls sie schlucken können, heilbar. Diejenigen Verschwärungen aber, welche mehr als die vorigen sind, sind, falls sie nicht schlucken können, tödlich. § 30: Verschwärungen an den Mandeln, welche während des Sommers auftreten, sind schlimmer als während der anderen Jahreszeiten auftretende Verschwärungen; denn sie fressen rasch um sich. § 31: Fressende Verschwärungen an den Mandeln, welche nach dem Zäpfchen übergreifen, verändern bei denen, welche mit dem Leben davonkommen, die Stimme. Die Hustenepidemie von *Perinthos* wird von Littré (Gazette médicale de Paris 31. Jahrg. 3. Ser. Bd. XVI, S. 353) für Diphtherie gehalten; es können nach Fuchs (Hippokrates' sämtliche Werke) aber auch andere akute Krankheiten in Betracht kommen. Hippokrates sagt darüber (in Epidemiorum VI. Kap. I. S. 280): Bei manchen entzündet sich die Kehle, bei anderen kam es zur Angina, wieder bei anderen zu Lähmungen, bei anderen endlich, vorzugsweise aber bei Kindern, zu Tagblindheit. Die Anginen und Lähmungen führten zum Auswerfen entweder harter und trockner oder kleiner und spärlicher gekochter Massen, bei manchen auch stark gekochter Massen.

Weitere Schriftsteller, deren Bemerkungen man auf Diphtherie beziehen kann, sind aus dem Altertum *Aetius*, Celsus (De medicina libri octo, recensuit Daremberg, Lipsiae 1859. Cap. VII, S. 129), Aretäus (Aretäi Cappodocis quae supersunt Rec. et illustravit F. Z. Ermerius Traj. ad Rhen. 1847. S. 290 bis 291). De tonsillarum ulceribus. Archigenes (Classicorum auct. e vaticanis codicibus editorum Tom. IV. Curante Angelo Majo. Romae 1831). Galenus (De locis affectis, übers. v. Daremberg, Tom. II. S. 492), *Caelius Aurelianus* (De morbis acutis et chronicis Lib. VIII. Amstelodami 1732 Lib. III caput II, quae consequantur synanchicos S. 18). Im *Talmud* wird unter dem Namen Askara eine diphtherieähnliche Erkrankung genannt. Aetius spricht von Ulcera crustosa et pestilentia tonsillarum. Weiterhin sind zu erwähnen Soranus, Philagrius, Theodorus, Philumenus, Asclepiades; Paulus Aeginetus spricht von „pestifera ulcera in tonsillis". (Nach Francotte, La diphthérie, considerée principalement au poit de vue de ces causes, de sa nature et de son traitement. Mémoire de médicine couronné. Paris 1885, S. 6.) In der St.-Denis-Chronik (580 n. Chr.) wird die Angina maligna Squinantia genannt. In *Rom* trat nach einer Überschwemmung im Jahre 856 pestilentia faucium, qua fluxione guttur obstructam etiam mortem inferret. Im Jahre 1004 wurde ein „Catarrhus" beobachtet, der in die Fauces hinabstieg. 1039 herrschte nach Hirsch eine Krankheit, „Kynanche" genannt. 1389 kam in England nach Webster (History of epidemic and pestilencial diseases Hartford 1799. I. S. 143) eine Angina epidemisch vor. 1517 beschrieb *Sebastian Frank* von Wörd (Chron. Geschichte und Zeitbuch aller nammhaftigen und gedichtnusswürdigsten geystlichen und weltlichen Sachen und Handlungen von Anbegin der Welt bis auf gegenwertiges jar Christi. 1585. 2. T. S. 640) eine Seuche mit folgenden Worten: Im Jahre 1517 entstand „eine unbekandte Seuch under den Menschen, das den Leuten die Zung und Schlundt, gleich als mit Schimmel überzogen, weiß wurden, weder essen noch trinken kondten oder mochten, mit einem Hauptwehe, nicht ohne Pestilentzisches Feber, welches die Leute von Vernunft und Sinnen bracht. Welchen solt von dieser Krankheit geholfen werden, demselbigen mußt man neben andern Mittlen, je zu zweyen Stunden, den Mund und Zung fegen, dasz das Blut hernach loffe, demnach mit Roßhonig gelindert werden." Es folgt *Christian Wurstisen*, der im Jahre 1517 von einer unbekannten Seuche spricht (Basler Chronik VII. Buch 9. Kap. S. 475). Zitiert nach Dr. Martin Neukomm „Die epidemische Diphtherie im Kanton Zürich". Leipzig 1886. S. 1). Forestus (Petrus

Forestus, Observ. et curat. medicinal. Libr. XXVIII. Francofurti 1602. S. 151. Lib. VI. observat. II.) spricht von einer „Angina Epidemia, imo pestifera et adeo maligna et contagiosa. Daniel Sennert (Opera, Lugdani 1650. Tom. secundi Practic. medic. Lib. II. Pars I. Cap. XXIV, S. 656) sagt: „Fere epidemiae anno 1544 et 1546 plurima Germaniae inferioris loca Rhenique accolas vexavit.“ Wierus (Observ. Lib. I. § 3. Amstel. 1660 zit. nach Hirsch S. 50) beschreibt eine Angina maligna im Jahre 1564 und 1576.

Es ist nach dem vorher Angeführten demnach nicht zu bezweifeln, wie *Gottstein* (Handwörterb. d. sozial. Hyg., Diphtherie, S. 209) sagt, „daß das Auftreten der Seuche bis ins Altertum sich zurückverfolgen läßt. Ebenso ist aber als feststehend anzunehmen, daß die eigentliche Geschichte der Diphtherie erst mit dem 16. Jahrhundert beginnt, jenem Zeitabschnitt der Seuchenlehre, in dem man begann, die einzelnen Formen als klinische Einheiten von besonderer spezifischer Eigenart voneinander abzutrennen“. Ich habe einige Beispiele dafür angeführt. Namen wie Angina maligna, Synanche contagiosa, Garotilla, brandige Bräune deuten auf Diphtheritis hin; dieser Name kommt aber erst im Anfange des 19. Jahrhunderts auf. Überblickt man die Werke von Hirsch, Haeser, Lersch, Sticker, Behring, Newsholme, so ergibt sich, daß es kaum ein Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts gab, in dem nicht in diesem oder jenem Lande die Diphtherie verheerend auftrat. Besonders fällt dies für das Ende des 18. und die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts auf. Im Gegensatz aber dazu steht die sicher begründete Erscheinung, daß in den einzelnen Ländern die Krankheit für längere Zeitabschnitte wieder verschwand, daß sie den Ärzten wieder unbekannt wurde. Nach Gottstein konnte *Süßmilch* um die Mitte des 18. Jahrhunderts von dem Auftreten einer bis dahin in der Mark unbekannten Krankheit sprechen, und Kußmaul, der in Paris selbst den Obduktionen von Krupp beigewohnt hatte, mußte kaum 15 Jahre nach dem Erscheinen der klassischen Arbeiten von Bretonneau bei Rokitanski in Wien hören, daß die Diphtheriefrage eine französische Flunkerei sei. Überall in der Literatur der letzten Jahrzehnte wird auch mit zahlenmäßiger Unterlage die Tatsache betont, daß die Diphtherie aus den allerkleinsten Anfängen erst etwa seit dem Jahre 1850 in Deutschland allenthalben wieder aufgetreten und daß sie erst seit jenem Zeitraum bei uns eine endemische und ständige Krankheit geworden sei.

Zur Erläuterung des Vorhergesagten gehe ich über auf die Geschichte der Diphtherie in Deutschland und den Nachbar-

ländern im 18. Jahrhundert. In der *Schweiz* zeigte Diphtherie sich zuerst im Obersimmental im Berner Oberland im Frühjahr 1752 (Langhans, Beschreibung verschiedener Merkwürdigkeiten des Siementales nebs einem genauen Bericht über eine neue ansteckende Krankheit, Zürich 1753, zit. nach Neukomm, S. 3). Er beschreibt sie folgendermaßen: „Das ganze Halsäpflein und der obere Teil der Speiseröhre sind mit einer dicken, garstigen, weißen Haut belegt." Anscheinend beobachtete er eine Lähmung des Velum dabei. In *Deutschland* herrschte Angina maligna epidemisch im Harz im Jahre 1752; 1755 herrschte in Frankfurt eine Krankheit, welche bei Kindern im Alter von 2—6 Jahren auftrat; sie begann mit einem gewöhnlichen Schnupfen und Schwellung der Tonsillen und Uvula; dann ging sie über in einen heiseren Husten, welcher rejecit tabulum membranaceum (Nova acta naturae curiosor. v. Bergen, zit. nach Pauli, Der Croup, Würtzburg 1865. S. 6). Ähnliche Erscheinungen sah *Michaelis* (Diss. de Angina polyposa seu membranacea. Argentorati 1778. S. 254) bei Kindern in Göttingen im Jahre 1765. In Schweden trat Diphtherie zuerst im Jahre 1755 auf (Ilmoni, Bidrag til Historien om Nordens Sjukdomer, Helsingfors 1853). In Dänemark (Acta regiae societatis medicae havniensis. Havniae 1791. Vol. II. Descriptus et modus medendi morb. epidem. Helsingorae Anno MDCCLXXXV grassante per de Meza S. 362) herrschte eine Epidemie von Angina pituitosa in Helsingör. Der Rachen war bekleidet „crasso albido tenacique maco. Nemo deficilem querebatur respirationem".

In Dänemark beschrieb den Krupp zuerst *Henrik Callisen* (Observatio de concretione polyposa. Act. societ. med. havn. Hafniae 1777. Vol. I. S. 76). Ein 9 Jahre alter Knabe hustete „concrementum, membranaceum, firmum, ramosum, totoque tractu cavum, arteriae asperae, bronchiarumque conformationem satis apte referens" aus. Später „accessit Dysphagia". *Albers* (Commentatio de tracheitide infantum. Lipsiae 1816) nahm an, daß Krupp epidemisch auftreten kann (S. 70). Bei Sektionen fand er: Cylindrum e lympha plastica, subviridem atque extensum a cartilagine cricoidea in broncho usque (S. 102). *Mansa* beschreibt in Ottos Hygaea 1827 S. 161 eine Epidemie auf Langeland. Im nördlichen Teil der Insel, wo der Boden trockner, das Wasser besser war, hatte von März 1825 bis Januar 1826, wo die Kälte sie zu vertreiben schien, eine bösartige Bräune (Angina tonsillaris maligna) geherrscht, die manchmal sogar typhös wurde, und an der in dem einem Kirchspiele Boedstrup 180 erkrankten, von denen 16 (12 derselben gleich im An-

fang der Seuche) starben. Von der 950 Kopf großen Bevölkerung dieses Kirchspiels starben im Jahre 1825 in allem 37, 1826 nur 21. In dem benachbarten Kirchspiel Snoede mit 1300 Einwohnern waren 60 an der Seuche erkrankt und 10 gestorben; in einem einzigen Hause starben die Frau und 5 Kinder, der Mann genas. Bei manchen blieben Knoten am Halse und Lahmheit der Gliedmaßen zurück. Verschiedene hatten jene Bräune mehrmals (Friedlieb, Bemerkungen S. 43). 0 bis 10 Jahre alt waren 51 Kinder; also würden bis zum 15. Lebensjahre von 132 Gestorbenen die Kinder etwa 26 % der Gestorbenen ausgemacht haben. Es starben aber im Alter von 70 bis 80 Jahren noch 22 Personen; ein Beweis, daß damals die Bevölkerung noch nicht durchseucht war von Diphtheritis, ähnlich wie die Bevölkerung der Färöer von Masern. Im Alter von 80 bis 90 Jahren starben noch 11 Personen, über 90 Jahre alt eine (Friedlieb S. 47).

Sehr eingehend behandelte die Diphtherie in Norwegen *Axel Johannesen.* (339 Seiten und zahlreiche Tabellen enthält diese hervorragende Arbeit: „Difteriens Forekomst i Norge, Forhandlinger i Videnskabs Selskabet i Christiania aar 1888“). Ein kurzer Auszug daraus: Nach Johannesen stammen die ersten Nachrichten aus dem Jahre 1812 über Angina polyposa von Landphysikus Dr. Raben. Es folgt das Jahr 1814 mit den ersten Nachrichten aus der Stadt Bergen. Aus dem Jahre 1824 sind schon recht zahlreiche Nachrichten aus 4 Physikaten vorhanden; sie fehlen in der Folgezeit in keinem Jahr. Meist wird von Angina ulcerosa und trachealis bei Kindern gesprochen. Auch Angina serosa oder polyposa wird die Krankheit genannt. Weiterhin heißt sie Strubehoste (Bräune). Im Jahre 1832 werden allein im Amte Throndhjem schon 30 Kinder von der Bräune hinweggerafft. Der Strubehoste wird deshalb 1836 als Angina infantum bezeichnet. Jahr für Jahr werden dann in der Folge aus verschiedenen Ämtern Fälle beschrieben, 1839 mit Rubeolen, 1840 mit Masern zusammen. 1842 sind schon 8 Ämter von der Krankheit befallen, 1845 schon 14. 1846 sind aus 14 Ämtern längere Berichte verzeichnet, 1847 aus 19, 1848 aus 17. 1843 wird die Krankheit zuerst Diphtherit genannt; 1845 wird von exsudativer Diphtheritis gesprochen. 1851 und 1852 war die Krankheit in 18 und 16 Ämtern verbreitet. Von 1853—58 kamen nur wenige Fälle vor. Von 1859 an sind die Verhältniszahlen der Erkrankungen auf 1000 Einwohner bekannt. Am stärksten waren die Städte Kristiania und Bergen ergriffen; in Kristiania war die höchste Erkrankungszahl 5,64 auf 1000 Einwohner im Jahre 1862, in Bergen sogar 6,57 auf

1000 im Jahre 1863. Im allgemeinen kamen in den ländlichen Ämtern solche Erkrankungszahlen nicht vor, im Romsdals Amt allerdings 1861 per Tausend 8,40 Erkrankungsfälle, 1862 8,16. Der Verlauf der Diphtherie in ganz Norwegen nach Erkrankungs- und Todeszahlen war folgender:

| Jahr | Erkrankungen in Norwegen an Diphtherie | Todesfälle |
|---|---|---|
| 1859 | 970 | 143 |
| 1860 | 2 557 | 514 |
| 1861 | 7 921 | 1274 |
| 1862 | 8 423 | 1485 |
| 1863 | 6 176 | 794 |
| 1864 | 3 760 | 452 |
| 1865 | 2 843 | 282 |
| 1866 | 2 531 | 221 |
| 1867 | 1 661 | 160 |
| 1868 | 1 547 | 169 |
| 1869 | 1 491 | 167 |
| 1870 | 1 211 | 87 |
| 1871 | 1 318 | 101 |
| 1872 | 1 124 | 76 |
| Übertrag | 43 533 | 5925 |
| Übertrag | 43 533 | 5925 |
| 1873 | 898 | 75 |
| 1874 | 1 475 | 197 |
| 1875 | 1 631 | 253 |
| 1876 | 1 713 | 290 |
| 1877 | 885 | 152 |
| 1878 | 718 | 85 |
| 1879 | 889 | 89 |
| 1880 | 970 | 136 |
| 1881 | 1 560 | 320 |
| 1882 | 3 737 | 892 |
| 1883 | 5 401 | 1 201 |
| 1884 | 5 832 | 1 359 |
| Summe | 69 242 | 10 974 |

Die Erkrankungszahlen haben also, wie wir es ähnlich in Schleswig-Holstein sehen werden, von 1859—1862 riesig zugenommen; von da an erfolgt eine Abnahme bis 1873, von da an wieder eine Zunahme, Abnahme, Zunahme 1881—1884. Die Kurve der Todesfälle verläuft ähnlich. Die Diphtherie in *Sachsen* behandelt Heubner (Lehrb. d. Kinderh. S. 451): Eine der anschaulichsten Schilderungen von der Art, wie die bis dahin unbekannte oder so gut wie unbekannte „Rachendiphtheritis" von einem Lande Besitz genommen hat, gibt der Bericht eines sächsischen Medizinalbeamten *Geisler* (10. Jahresb. d. Landes-Mediz. Kolleg. über das Medizinalwesen im Königreich Sachsen, Leipzig, Vogel 1880. S. 136). Er stützt sich auf die von den Bezirksärzten gelieferte sorgfältige Statistik der Todesursachen, die bis in den Anfang des 19. Jahrhunderts zurück gut brauchbare Angaben enthält. Danach kannte man bis Anfang des 6. Jahrzehntes des vorigen Jahrhunderts in Sachsen die Rachendiphtherie als Todesursache überhaupt nicht, während die „häutige Bräune" wohl bekannt war als eine sporadische, dem frühen Kindesalter höchst gefahrdrohende Kehlkopferkrankung. — In ihrer furchtbaren Gestalt fing sich die Krankheit im Königreich Sachsen erst in den Jahren 1860 und 1861 an zu zeigen. Sie war von Norden aus, besonders von Ostfriesland her, in Deutschland eingebrochen und faßte zuerst in

| Jahr | In Hamburg starben an Diphtherie auf 1000 Einwohner |
|---|---|
| 1843 | 54 = 0,33 |
| 1844 | 56 = 0,34 |
| 1845 | 31 = 0,19 |
| 1846 | 34 = 0,20 |
| 1847 | 47 = 0,28 |
| 1848 | 44 = 0,26 |
| 1849 | 33 = 0,20 |
| 1850 | 44 = 0,26 |
| 1851 | 47 = 0,27 |
| 1852 | 60 = 0,33 |
| 1853 | 53 = 0,29 |
| 1854 | 41 = 0,22 |
| 1855 | 32 = 0,17 |
| 1856 | 29 = 0.15 |
| 1857 | 36 = 0,19 |
| 1858 | 34 = 0,18 |
| 1859 | 35 = 0.14 |
| 1860 | 29 = 0,14 |
| 1861 | 48 = 0,24 |
| 1862 | 91 = 0,45 |
| 1863 | 168 = 0,82 |
| 1864 | 142 = 0,68 |
| 1865 | 151 = 0,71 |
| 1866 | 90 = 0,42 |
| 1867 | 93 = 0,42 |
| 1868 | 146 = 0,65 |
| 1869 | 184 = 0,80 |
| 1870 | 99 = 0,43 |

| Jahr | In Hamburg starben an Diphtherie auf 1000 Einwohner | Erkrankt auf 1000 Einwohner |
|---|---|---|
| 1871 | 217 = 0.92 | — |
| 1872 | 294 = 0,87 | 5,4 |
| 1873 | 341 = 0,98 | 5,4 |
| 1874 | 352 = 0,98 | 5,0 |
| 1875 | 325 = 0,88 | 4,9 |
| 1876 | 253 = 0,65 | 3,8 |
| 1877 | 193 = 0,49 | 3,7 |
| 1878 | 263 = 0,65 | 4,4 |
| 1879 | 269 = 0,64 | 5,2 |
| 1880 | 316 = 0,74 | 5,1 |
| 1881 | 307 = 0,68 | 5,4 |
| 1882 | 390 = 0,85 | 6,5 |
| 1883 | 366 = 0,75 | 5,6 |
| 1884 | 463 = 0,95 | 6,0 |
| 1885 | 540 = 1,08 | 6,7 |
| 1886 | 634 = 1,22 | 7,1 |
| 1887 | 653 = 1,23 | 7,4 |
| 1888 | 499 = 0,92 | 5.4 |
| 1889 | 494 = 0,87 | 5,6 |
| 1890 | 379 = 0.64 | 3,9 |
| 1891 | 249 = 0,40 | 2,7 |
| 1892 | 270 = 0,42 | 2,7 |
| 1893 | 414 = 0,65 | 4,3 |
| 1894 | 426 = 0,66 | 4,3 |
| 1895 | 146 = 0,22 | 2,6 |
| 1896 | 99 = 0,15 | 1,7 |
| 1897 | 116 = 0,16 | 2,0 |
| 1898 | 107 = 0,15 | 1,7 |
| 1899 | 113 = 0,15 | 1,7 |
| 1900 | 119 = 0,16 | 1,6 |

der Umgegend von Leipzig und im Elbtal bei Dresden während der genannten Jahre Fuß. Von da aus breitete sie sich langsam und ganz allmählich über das gesamte Gebiet des Königreiches aus, so daß noch im Jahre 1863 aus den südlichen Distrikten des Landes kein Todesfall an Rachendiphtherie gemeldet worden war. Erst von da an war die Krankheit allerorten eingenistet. *Heubner* geht auch auf die Diphtherie in Hamburg ein und bildet die Säkularkurve der Mortalität ab. Der Verfasser hat diese Kurve mit der Geburtenzahl und Säuglingssterblichkeit verglichen. (Über Säuglingssterblichkeit in früheren Jahrhunderten. Zeitschr. f. Säuglingssch. September 1912.) Ich sagte in dieser Arbeit: Ich habe gelegentlich einer Masernepidemie und sonst zahlreiche Fälle von Krupp beobachtet, bei welchen von Anfang an keine Spur einer Erkrankung im Rachen, sondern nur Erscheinungen von seiten des Kehlkopfes vorhanden waren. Diese Erkrankung kam meist zur Tracheotomie, heilte nach der Operation aber ausnahmslos.

Auch habe ich selber als Kind so zahlreiche Erkrankungen an Krupp durchgemacht, daß mir die Erstickungsnot noch deutlich in Erinnerung ist. Eine so häufige Erkrankung an Diphtherie ist doch nicht möglich mehrere Male während eines Winters. Das war Anfang der siebziger Jahre, als auch schon die Diphtherie in Schleswig-Holstein zahlreiche Opfer forderte.

Ich gehe über auf den Verlauf der Diphtherie in *Schleswig-Holstein.*

Zunächst behandle ich die Diphtherie in *Dithmarschen.*

In Dithmarschen wurden durch *Dr. Hübner* in Marne (nach: Zur Kenntnis der Gesundheitsverhältnisse des Marschlandes. V. Angina, Diphtheritis, Krupp. Von *Dr. A. P. J. Dose* in Marne, Leipzig, Breitkopf & Härtel 1890) Diphtheritis und Krupp (brandige wie häutige Bräune) schon jenseits der zwanziger Jahre des vorigen Jahrhunderts beobachtet. „Über 100 Jahre sind beide Krankheiten in Dithmarschen heimisch und haben in ihrem Wesen wie rücksichtlich des prozentualen Auftretens Änderungen nicht erfahren. Was früher als brandige Bräune bekannt war, heißt allerdings jetzt Diphtheritis, und was heute Krupp heißt, war vordem als häutige Bräune bekannt." Auch der Vater von Dr. Dose behandelte nur selten Diphtheritisfälle. *Dr. Michaelsen* sah in den Jahren 1842—63 nur 20 Fälle von brandiger Bräune, ebenfalls 20 Fälle von Krupp, von gutartiger Bräune oder Angina catarrhalis aber 312 Fälle. Diese 40 Fälle von Krupp und Diphtherie kamen auf 29 629 behandelte Kranke überhaupt. Gutartige Bräune kam das ganze Jahr hindurch vor; ebenso trat der Krupp nur sporadisch auf. Diphtherie kam nur in den Jahren 1851—53 vor, nämlich im ersten Jahr 2, im mittleren 3, im letzteren Jahr 1 Fall. Im Jahre 1863 kam dann aber schon eine größere Epidemie zur Entwicklung, zu einer Zeit, als die Diphtherie in Schleswig-Holstein schon anfing häufiger zu werden. Nach Monaten kamen im März 7, im April 5, im Mai 1, im Juni 2, September bis Dezember je 1 Fall, im ganzen 19 Fälle vor. In den ersten Jahren waren also Diphtherie und Krupp so selten, daß auch beschäftigte Ärzte in Dithmarschen nicht einmal einen Fall im Durchschnitt in Behandlung bekamen. Alle Bräuneerkrankungen zusammen waren mit nur 1,05 % an den Gesamterkrankungen beteiligt, Diphtherie und Krupp aber beide mit nur 0,07 %. Aus der Tabelle geht hervor, daß sich häufende Diphtheriefälle von zahlreicheren Kruppfällen weder begleitet zu sein brauchen noch begleitet zu sein pflegen. Die Diphtherie ließ 18 von 22 Jahren vollkommen verschont, um in Zwischenräumen von 10—10 Jahren etwas in Erscheinung zu treten,

und in den Jahren 1851—53 und besonders 1863 etwas häufiger zu werden. Die Kruppfälle finden sich auf 11 Jahrgänge zerstreut. 1852 kam kein Kruppfall vor, 1863 bei 14 Diphtheriefällen nur einer. ‚Von den Fällen von gutartiger Bräune verlor Michaelsen keinen, von den 20 Kruppfällen 5, von den 20 Diphtheriefällen 6. Sanitätsrat Dr. Mencke in Wilster verlor im Jahre 1887 von 50 Diphtheriekranken 7.

In einer Handschrift (Bemerkungen über die epidemischen Krankheiten 1826—29) in der Schleswig-Holsteinischen Landesbibliothek in Kiel beschrieb *Friedlieb* im Jahre 1828 aus der Husumer Gegend verschiedene epidemische Krankheiten: „Um dieselbe Zeit, als die Tertianfieber aufkamen, fing eine Krankheit an, unter den Kindern in der Stadt sich zu verbreiten; Ende April war sie allgemein; nur wenige Kinder, die ein Alter von wenigen Wochen bis 8 oder 9 Jahre erreichten, blieben verschont. Viele Kinder hatten diesen epidemischen Katarrh, der mit gastrischen Symptomen kompliziert war, bereits überstanden." *Friedlieb* beobachtete zwei Knaben, die im Alter von 6—7 Jahren standen. Zu dem einen wurde er am 9. Tage der Krankheit gerufen, als der Kranke schon in der größten Erstickungsgefahr schwebte. Die Nacht darauf starb er. Der andere mochte wohl 7 Tage an den langsam sich verschlimmernden Zufällen der *Bräune* gelitten haben. Bei seinem ersten Besuch traf ihn Friedlieb in den Kleidern auf dem Sofa liegen; am Vormittag hatte er noch während der Remissionen der Zufälle mit Spielsachen sich beschäftigt. Am Nachmittage war der Zustand schon so, daß sich der unvermeidliche Tod nur zu deutlich aussprach. Das Gesicht hatte ein mißfarbiges Aussehen, die Lippen waren blau, der Luftröhrenkopf hervorstehend, geschwollen, schmerzhaft, der Puls klein und geschwind, das Atemholen geschah mühsam, mit einem pfeifenden Ton und unter konvulsivischem Zusammenziehen des Zwerchfells. Der Husten war rauh, schreiend, abgebrochen; das Kind wälzte sich beständig hin und her; es suchte vergebens eine Lage, in der es freier zu atmen vermochte. Kaum konnte es vor Beklemmung einige Worte hervorbringen. Nachdem es entkleidet und zu Bette gebracht worden war, ließ Friedlieb sogleich an jeder Seite der Luftröhre 3 Blutegel ansetzen, alsdann einen Brechtrunk nehmen und nach geschehener Wirkung ein Vesikatorium zwischen den Stellen, wo die Blutegel gesogen hatten, nach der Länge der Luftröhre applizieren. Darauf wurde der Lantiasche Saft und nebenher das Kalomel verordnet. Allein der Knabe war ohne Rettung verloren; am folgenden Tage endete sein Leben.

Von da an wurde der erwähnte Katarrh allgemein unter den Kindern, nahm jedoch durchgängig einen glücklichen Ausgang. „Meist befällt die Krankheit plötzlich.“ Die Kinder bekommen den ersten Tag Husten und Schnupfen, die Augenlider schwellen etwas an, die Konjunktiva rötet sich, die Augen tränen, und in der Nacht darauf zeigt sich eine trockene brennende Hitze in der Haut mit einem anhaltenden Fieber. Die zwei nächstfolgenden Tage sind die Patienten sehr unruhig, oder sie liegen auch in Betäubung, was sich besonders bei ganz kleinen Kindern ereignet. Ältere reden zuweilen irre. Der Puls ist klein und sehr häufig; der Husten erneuert sich oft, ist aber doch nicht rauh, sondern bloß katarrhalisch. Die Haut bleibt immer trocken und brennend. In der Regel entsteht wiederholtes Erbrechen einer grünlich gefärbten, schleimigen Flüssigkeit. Ebenfalls haben die Kranken Neigung zu Durchfall, wobei die Ausleerungen grasgrün aussehen, zuweilen mit Schleimklumpen vermischt sind. Auch gehen wohl Spulwürmer ab. Am 4. Tage sind die Zufälle dieselben; aber die Krankheit pflegt die größte Höhe erreicht zu haben. Die Oberlippe wird von dem sich absondernden Nasenschleim wund. Ein Kind von einem Jahr sah Friedlieb an nicht zu überwindenden innerlichen Krämpfen sterben. Den 5. Tag macht das Fieber vielmals schon eine Remission, und die Haut wird feucht. Gegen Abend verstärkt sich jedoch das Fieber, die Haut wird aberals trocken und heiß; die erste Hälfte der Nacht ist noch unruhig, bis gegen Morgen Schlaf sich einfindet und über den ganzen Körper ein duftender Schweiß ausbricht. Bei einer zweckmäßigen Behandlung ist nun das Fieber gehoben, und die Kranken fangen an Eßlust zu zeigen. Sie befinden sich indes entkräftet, sind bedeutend abgemagert und haben eine blasse Gesichtsfarbe.

Ebenderselbe epidemische Katarrh verbreitete sich dann im Eyderstädtischen; er wurde in den diesem Amt zunächst liegenden Kirchspielen bei verschiedenen Kindern tödlich.

Der Beschreibung Friedliebs nach handelte es sich bei den Kindern um einen epidemischen *Krupp*. Bis 1862 fehlen dann Beschreibungen über Krupp und Diphtherie in Schleswig-Holstein. Nach *Johannesen* war 1837 eine nicht ausgebreitete Epidemie im Harz, in Lüneburg 1841, sporadische Fälle in Nassau 1844—1853 vorgekommen, 1844—45 eine Epidemie in Greifswald, 1850—51 in Königsberg ausgebrochen. 1842 und 43 waren lokale Epidemien von „Pseudokrupp“ auf Seeland vorgekommen. 1844 starben im südlichen Physikat von Seeland 89 „af Halsbetændelse“ (Det kgl. Sundhedskoll. Aarsberetn.

for 1844. Bibl. f. Læger. Suppl. Bind 1845). 1856 ergriff die Diphtherie weit entfernte Städte in Deutschland; sie herrschte in Ostpreußen, Altona und München (Johannesen S. 50). In Dänemark, wo 1857—60 mehrere lokale Epidemien vorkamen, breitete sich die Diphtherie im Jahre 1861 mehr aus (Bibl. f. Læger 1862 Supplementbind). Ganz ähnlich muß es in Schleswig-Holstein gewesen sein; denn 1862 erkrankten schon in Holstein 832; es starben davon 179, das sind 21,3 %. Sie stieg dann von Jahr zu Jahr an; 1865 ergriff sie über 7, 1866 fast 7 Einwohner von 1000; mit ihrer Sterblichkeit von 10 % war sie nach Bockendahl noch immer die mörderischste unter den epidemischen Krankheiten.

Sie war am verbreitetsten in den Distrikten (1866) auf 1000 Einwohner:

| Lütjenburg | Neumünster | Kiel | Preetz |
|---|---|---|---|
| 18,23 | 15,60 | 11,20 | 9,84 |
| **Itzehoe** | **Ahrensburg** | **Glückstadt** | **Rendsburg** |
| 9,32 | 9,11 | 8,49 | 8,15 |

Unter dem Mittel standen die Distrikte:

| Oldesloe | Wilster | Meldorf | Ploen | Heide |
|---|---|---|---|---|
| 5,67 | 5,52 | 4,92 | 4,51 | 4,14 |
| **Pinneberg** | **Altona** | **Segeberg** | **Neustadt** | |
| 3,43 | 2,96 | 2,83 | 0,72 | |

Auch durch dieses Jahr schien sich zu bewahrheiten, daß mit der größeren Verbreitung und öfteren Wiederkehr die Bösartigkeit der Krankheit abnähme. Diese hat von 1862 an fortschreitend nachgelassen, von 21 % auf 15, 14 und 10 %.

In der Sterblichkeitsziffer bilden die einzelnen Distrikte folgende Reihe:

| Neustadt | Heide | Itzehoe | Altona | Oldesloe | Pinneberg |
|---|---|---|---|---|---|
| 40,0 % | 21,2 % | 17,1 % | 15,2 % | 13,1 % | 12,8 % |
| **Ahrensburg** | **Rendsburg** | **Kiel** | **Segeberg** | **Glückstadt** | |
| 12,6 % | 11,4 % | 9,8 % | 9,8 % | 9,6 % | |
| **Lütjenburg** | **Meldorf** | **Preetz** | **Wilster** | **Neumünster** | **Ploen** |
| 8,0 % | 7,8 % | 7,2 % | 7,4 % | 6,6 % | 3,1 % |

Wenn in dieser Reihe die Distrikte Itzehoe und Ahrensburg gegen die aufgestellte Vermutung zu sprechen scheinen, so ist wohl zu beachten, daß die größere Sterblichkeit die Umgegend von Itzehoe betraf, wogegen in Kellinghusen, wo die Krankheit vor 3 Jahren so sehr bösartig war, nur 10 % starben, und daß ferner in Ahrensburg das epidemische Auftreten in einzelnen Dörfern die Sterbeziffer gehoben hat.

Die Ausbreitung des Krupps war ziemlich ähnlich. Seine Tödlichkeit aber war eine viel stärkere, so daß er mehr als

30 % der Befallenen wegraffte und fast die Hälfte der von der Diphtherie geforderten Opfer erreichte.

Wie die *örtliche Verbreitung* beider Krankheiten das ganze Land betraf, so umfaßte die *zeitliche* auch das ganze Jahr, jedoch so, daß, wenn es auch keinen Monat gab, in welchem nicht hier wie dort ein Distrikt eine das Erkrankungsmittel überschreitende Zahl zeigte, dennoch diese Steigerungen sehr viel reichlicher in die Monate Januar, Februar, März, April, November und Dezember fallen als in die Monate Mai bis Oktober. Frei von Diphtherie waren der Monat Juli für den Neustädter Distrikt, die Monate August, September und Oktober für den Neustädter und Wilster Distrikt.

Daß somit die größere Sterblichkeit einzelner *Monate* durch diese beiden Krankheiten erklärt werden kann, ist anzunehmen, und sehen wir das im Rendsburger Distrikt sehr deutlich. Hier waren Januar, Februar, März, Mai, November, Dezember die schlimmsten Monate der Sterblichkeit; auf sie entfallen mit Ausnahme des November, dessen Ungunst durch die Masern bedingt war, auch die meisten Todesfälle an Diphtherie und Krupp.

Im Distrikt Oldesloe überschritt die Diphtherie wiederum nicht von Süden aus die Trave, sondern blieb auf dem Lehmboden. Hier bildeten die Kinder von der Gesamtsterblichkeit an Diphtherie 54, jenseits der Trave, in dem von Diphtherie freien Distrikt, nur 43 %. In einer Straße von Oldesloe wurde mehrfach Diphtherie der *Glans penis* bei Knaben beobachtet.

Nur durch genaue Lokalstatistik wird es gelingen, zu ergründen, ob wirklich die *Bodenbeschaffenheit* auf die Verbreitung der Diphtherie von Einfluß ist. Im Ahrensburger Distrikt soll sie die niedrigen, sumpfigen und moorigen Gebiete der Alster, Bille, des Sees bei Großensee mehr ergriffen haben, als die höhere sandige und trockene Gegend. Im Glückstädter Distrikt wurden die Elbmarschen hervorgehoben; im Segeberger war sie besonders in den Kirchspielen Bramstedt und Kaltenkirchen (Heidegegend) verbreitet. Wenn es dagegen heißt, daß im Rendsburger Distrikt die Diphtherie mehr die Nortorfer Gegend heimsuchte, Hanerau davon fast frei blieb, dahingegen von dort 20 Kruppfälle, 7 mit tödlichem Ausgange, angegeben werden, so scheint es fast, als verderbe die eine Angabe die andere (Bockendahl).

Aus dem Jahre 1861 berichtet Dr. Friedrich Wilhelm *Volquardts,* Arzt in Gettorf [Einige Worte über die ausschwitzende Bräune (Diphtheritis, Angina exsudativa) und meine Heilung derselben, Altona 1862] von seinen Erfahrungen. Er sagt, daß

er von Ärzten und Privatpersonen (noch dieser Tage aus dem östlichen Holstein) Zuschriften bekommen habe, „weil alle Kranken starben". Er selbst hatte 60 Kranke verschiedenen Alters behandelt. Davon starben nur 3 (ein 7 jähriges Mädchen, ein 1/2 jähriges sehr schwaches Kind an Krämpfen und ein 1 3/4 jähriges Kind, das er schon im Todesröcheln vorfand). Die Abhandlung ist im Dezember 1861 verfaßt. Volquardts sagt: „Die Diphtheritis trat zuerst in den an der Küste der Ostsee gelegenen Orten vor einigen Jahren auf, hat sich nach und nach über die hiesige Gegend weiter verbreitet, hat uns noch nicht ganz verlassen, kommt in längeren und kürzeren Zwischenräumen, bald hier, bald dort vor. Mehrfach kam es vor, daß in einem Hause mehrere Individuen, Erwachsene und Kinder, nacheinander oder gleichzeitig befallen wurden, in vielen Fällen aber nur einzelne Personen; öfter auch geschah es, daß in demselben Hause oder derselben Familie nach einer Zwischenzeit von 10—12 Wochen sich ein neuer Krankheitsfall entwickelte. Daß die Krankheit bei derselben Person wiederkehrt, habe ich nicht beobachtet." Der Verfasser fährt dann fort: Einige behaupten, daß die Krankheit sehr leicht ansteckend sei; er ließ die Gesunden vor dem Atem und den Auswürfen der Kranken hüten und ließ sämtliche gesunde Hausgenossen zu mehreren Malen mit Kali chloricum den Mund ausspülen. Er nennt die Krankheit Diphtheritis, Angina exsudativa, ângine pultacie où caseiforme. Er trennt drei Stadien: 1. das der noch nicht sichtbaren Ausschwitzung, nur mit Rötung des Rachens; 2. auf der geschwollenen Mandel bilden sich Bläschen, die später weiß werden und einen wie Schimmel aussehenden festaufsitzenden Überzug der Schleimhaut bilden; 3. Husten, Heiserkeit, Symptome ähnlich der häutigen Bräune. Volquardts sagt, daß einige Ärzte die Ausschwitzungen mit Höllenstein touchieren, er wende dies Mittel nicht an. Er wandte innerlich Natr. bicarbonicum und Natr. nitricum zusammen an, daneben lauwarme Kalichloricumlösung zum Gurgeln. Außerdem Einblasungen von Alaun. Ein Fall, den Volquardts beschreibt, betraf einen 18 Jahre alten Hufnerssohn, in einer Gegend, wo die Krankheit damals noch nicht aufgetreten; er kam am 14. November 1859 in Behandlung. „Die Uvula war verlängert, sah aus wie ein Stück hängenden Schimmels."

Ein zweiter Fall kam am 8. November, ein dritter am 3. April 1861 in Behandlung.

Bockendahl erwähnte in seinem Generalbericht für das Jahr 1870 für das Physikat Eckernförde noch keine Erkrankungszahlen, aus ganz Schleswig nur 66 Todesfälle von Diphtherie. (Gettorp liegt bei Eckernförde.)

*1865* erkrankten an Diphtherie in Holstein 7,68 auf 1000 Einwohner, an Krupp 1,23. In Kiel erkrankten an Diphtherie 11,17, an Krupp 1,28. In der Familie des Verfassers starb schon in der Nähe von Glückstadt ein Mädchen von 5 Jahren an Diphtherie. 1861 hatten ihre Eltern ein neues Haus gebaut.

*1866* erkrankten in Holstein 6,94 auf 1000 Einwohner; 10,6 % der Erkrankten starben. An Krupp erkrankten 1,6, es starben aber 30,5 % der Erkrankten. In Kiel erkrankten an Diphtherie 11,23, davon starben 9,8 %; an Krupp erkrankten 0,12, es starben davon 19,1 %.

*1867* erkrankten schon in Holstein 2481; davon starben 296 Personen an Diphtherie; an Krupp erkrankten 619, davon starben 124. Während nur 11,5 % der an Diphtherie Erkrankten starben, betrugen die Zahlen für Krupp 20,0 % der Erkrankten. In Kiel erkrankten an Diphtherie und Krupp zusammen 295; davon starben 27 = 9,1 %.

*1868*. Die Diphtherie verbreitete sich nicht sehr stark; denn die Zahl der Erkrankungen war fast dieselbe wie im Vorjahr = 2440, davon starben 262; an Krupp erkrankten 612, davon starben 157. In Kiel waren die Zahlen etwas gestiegen; an Diphtherie erkrankt 337, davon 30 gestorben, an Krupp 26 Fälle mit 7 Todesfällen.

*1869*. In diesem Jahr erkrankten in Holstein schon 2915; davon starben 283 an Diphtherie, das sind 5,1 % auf 1000 Einwohner und 9,7 % Todesfälle von den Erkrankten. Dazu noch Krupp 553 mit 156 Todesfällen, das sind 0,9 % auf 1000 Einwohner und eine Sterblichkeit von 28,2 % der Erkrankten. In Kiel stieg die Diphtherie auf 438 Fälle = 10,8 auf 1000 Einwohner; 5 % der Erkrankten starben. Kruppfälle kamen nur 14 = 0,3 auf 1000 Einwohner vor; davon starben 28,5 %. In der Familie des Verfassers starb wieder ein 3 Jahre altes Mädchen in der Nähe von Glückstadt an der Halsbräune.

*1870*. Es erkrankten in Holstein 2139 an Diphtherie; es starben 173 = 8,1 % der Erkrankten; dazu noch 442 Kruppfälle, davon starben 39,8 % der Fälle, nämlich 145. Jetzt kam auch in Schleswig die Diphtherie mehr und mehr zur Entwicklung; es wurden schon 884 Diphtherie- und 180 Kruppfälle gemeldet, davon starben aber nur 77 = 8,7 %, an Krupp 33 = 18,3 %. In Kiel starben nur 30 Personen an Diphtherie und 10 an Krupp. Aus dem Kreise Eckernförde wurden 56 (Todesfälle nicht angegeben), aus dem Physikat Schleswig 159, aus dem Physikat Kappeln 133, aus der Stadt Flensburg 101 Erkrankungsfälle gemeldet. Aus Fehmarn wurden keine, aus dem Physikat Neustadt nur 6 Erkrankte mit 2 Todesfällen gemeldet.

Diphtherie in Holstein allein:

| | erkrankt | gestorben | % | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1862 | 832 | 179 | 21,3 | | | | |
| 1863 | 2784 | 425 | 15,2 | | | | |
| 1864 | 2857 | 434 | 15,1 | | | | |
| 1865 | 4192 | 597 | 14,2 | | | | |
| 1866 | 3850 | 408 | 10,5 | | | | |
| 1867 | 2776 | 394 | 10,6 | | | | |
| 1868 | 3440 | 262 | 10,7 | | | | |
| 1869 | 2915 | 283 | 9,6 | Krupp | 553 | 156 | 28,2 |
| | 22696 | 2882 | 12,7 % | | | | |
| 1870 | 2139 | 173 | 8,0 | Krupp | 442 | 145 | 32,8 |

*1869* schien die Bösartigkeit der Krankheit abgenommen zu haben mit der Dauer ihrer Herrschaft. Die Ärzte hatten nach Bockendahl die Meinung (S. 51, 1869iger Generalbericht), daß frisch ergriffene Gegenden am schwersten von der Diphtherie betroffen werden, und daß, wenn die Krankheit sich aber erst ausgebreitet hätte, die Gefährlichkeit nachlasse. Eine Zusammenstellung nach 8 Jahren ergab jedoch, daß die Erkrankungshäufigkeit der Physikatsdistrikte eine große Übereinstimmung mit der Zahl der Todesfälle zeigte.

1862—1869:

| | Physikate | auf 1000 Einwohner erkrankten | | Physikate | auf 1000 Einwohner starben |
|---|---|---|---|---|---|
| 1) | Neustadt | 0,63 | 1) | Neustadt | 0,2 |
| 2) | S.-Dithmarschen | 2,22 | 2) | S.-Dithmarschen | 0,2 |
| 3) | N.-Dithmarschen | 3,60 | 3) | Ploen | 0,2 |
| 4) | Glückstadt | 3,01 | 4) | Glückstadt | 0,3 |
| 5) | Altona | 3,19 | 5) | Altona | 0,5 |
| 6) | Segeberg | 3,46 | 6) | Wilster | 0,5 |
| 7) | Wilster | 3,83 | 7) | Segeberg | 0,5 |
| 8) | Ploen | 4,02 | 8) | N.-Dithmarschen | 0,6 |
| 9) | Pinneberg | 4,18 | 9) | Mittel 0,6 | |
| 10) | Mittel 4,98 | | 10) | Ahrensburg | 0,6 |
| 11) | Ahrensburg | 5,10 | 11) | Pinneberg | 0,7 |
| 12) | Itzehoe | 5,62 | 12) | Itzehoe | 0,7 |
| 13) | Oldesloe | 5,67 | 13) | Neumünster | 0,7 |
| 14) | Kiel | 7,39 | 14) | Rendsburg | 0,8 |
| 15) | Rendsburg | 7,72 | 15) | Oldesloe | 0,8 |
| 16) | Preetz | 8,94 | 16) | Kiel | 0,9 |
| 17) | Neumünster | 9,56 | 17) | Preetz | 0,9 |
| 18) | Lütjenburg | 9,73 | 18) | Lütjenburg | 0,9 |

Auffallend ist die Immunität des Neustädter Distriktes gegenüber seinem nächsten Nachbarbezirk Lütjenburg. Das häufige Vorkommen von Hausepidemien mit wahrhaft verderblicher Kraft mitten unter der Masse leichter Fälle deutet auf nicht erkannte örtliche Ursachen hin.

Teilt man die Jahresreihe in zwei Gruppen, deren erste die Jahre 1862—1869 für Holstein allein umfaßt, deren zweite

sich auf die ganze Provinz bezieht, so kann man für Holstein über den Wechsel der Häufigkeit wie der Bösartigkeit einen ziemlich guten Anhaltspunkt gewinnen.

In der zweiten Zahlenreihe erkennt man, daß das bis dahin fast intakte Physikat Neustadt in den Jahren 1870—1874 schwer ergriffen wurde, daß Süderdithmarschen, Glückstadt, Segeberg, Wilster, aber ganz besonders Kiel schwerer in den letzten 5 Jahren befallen sind als vorher, sieht ferner, daß in Schleswig besonders die Kreise Flensburg, Kappeln, Bredstedt und Schleswig stark betroffen wurden.

In den ersten Jahren starben von 22 423 Fällen 2882 = 12,8 %, in dem zweiten Jahrfünft starben von 12 468 Fällen in Holstein und 6686 in Schleswig 1475 und 825, das sind 11,8 bzw. 12,3 %, zusammen 12 %. Hinsichtlich der Todesfälle stehen die Sommermonate etwas zurück.

| | Januar | Februar | März | April | Mai | Juni | Juli | August | September | Oktober | November | Dezember |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Von 1000 Erkrankten kommen auf den Monat . . . . . . | 106 | 94 | 97 | 86 | 74 | 65 | 72 | 71 | 74 | 79 | 87 | 90 |
| Von 1000 Gestorbenen kommen auf den Monat . . . . . . | 97 | 97 | 103 | 88 | 73 | 48 | 73 | 84 | 78 | 74 | 91 | 89 |
| Sterblichkeit nach Prozent der Kranken . | 10,9 | 12,3 | 12,7 | 12,2 | 11,9 | 8,8 | 12,1 | 14,1 | 12,7 | 11,1 | 12,5 | 11,8 |

Unter den Ärzten war damals nach Bockendahl (Generalbericht für das Jahr 1874, S. 61) ganz allgemein die Meinung verbreitet, daß die Krankheit, sobald sie eine Gegend einmal durchseucht hat und sie zu einem stationären und allgemein verbreiteten Übel geworden ist, an Bösartigkeit verliert. Namentlich die erste Reihe, in welcher wir Häufigkeit und Bösartigkeit fast parallel gehen sehen, ist überzeugend, und wenn auch in der zweiten Reihe die Erfahrungen mancher Distrikte (Itzehoe, Ploen, Lütjenburg, Hadersleben u. a.) die angeführte Meinung zu bestätigen scheinen, so lehren doch andere, in Übereinstimmung mit dem Gesamtresultate (Flensburg, Kappeln, Kiel) das Gegenteil.

In den Jahren 1862—69 war für *Holstein* im Durchschnitt der 8 Jahre die Reihenfolge der Physikate:

| Physikat | auf 1000 Einwohner erkrankt | gestorben |
|---|---|---|
| 1) Neustadt | 0,63 | 0,23 |
| 2) S.-Dithmarschen | 2,22 | 0,23 |
| 3) N.-Dithmarschen | 3,00 | 0,62 |
| 4) Glückstadt | 3,01 | 0,31 |
| 5) Altona | 3,19 | 0,52 |
| 6) Segeberg | 3,46 | 0,56 |
| 7) Wilster | 3,83 | 0,52 |
| 8) Ploen | 4,02 | 0,28 |
| 9) Pinneberg | 4,18 | 0,74 |
| 10) Ahrensburg | 5,10 | 0,65 |
| 11) Itzehoe | 5,62 | 0,77 |
| 12) Oldesloe | 5,67 | 0,89 |
| 13) Kiel | 7,39 | 0,90 |
| 14) Rendsburg | 7,72 | 0,81 |
| 15) Preetz | 8,94 | 0,90 |
| 16) Neumünster | 9,56 | 0,79 |
| 17) Lütjenburg | 9,73 | 0,94 |

1870–74 für *Schleswig und Holstein* (Durchschnitt der 5 Jahre):

| Physikat | auf 1000 Einwohner erkrankt | gestorben unter dem Mittel | gestorben über dem Mittel |
|---|---|---|---|
| 1) Sonderburg | 0,81 | 0,09 | |
| 2) Fehmarn | 0,83 | 0,22 | |
| 3) Gram | 1,33 | 0,03 | |
| 4) Süderstapel | 1,53 | 0,21 | |
| 5) N.-Dithmarschen | 1,77 | 0,25 | |
| 6) Ahrensburg | 1,96 | 0,35 | |
| 7) Husum | 1,99 | 0,30 | |
| 8) Apenrade | 1,99 | 0,23 | |
| 9) Eiderstedt | 2,01 | 0,40 | |
| 10) Niebüll | 2,23 | 0,19 | |
| 11) Tondern | 2,88 | 0,27 | |
| 12) Altona | 2,60 | | 0,80 |
| 13) Pinneberg | 3,35 | 0,31 | |
| 14) Bredstedt | 3,46 | | 0,65 |
| 15) Schleswig | 3,69 | | 0,58 |
| 16) S.-Dithmarschen | 3,81 | 0,25 | |
| Mittel der Provinz | 3,85 | 0,46 | |

| Physikat | auf 1000 Einwohner erkrankt | gestorben unter dem Mittel | gestorben über dem Mittel |
|---|---|---|---|
| 1) Segeberg | 4,00 | 0,45 | |
| 2) Ploen | 4,05 | 0,01 | |
| 3) Wilster | 4,10 | | 0,64 |
| 4) Itzehoe | 4,14 | 0,12 | |
| 5) Rendsberg | 4,19 | 0,32 | |
| 6) Hadersleben | 4,23 | 0,23 | |
| 7) Neustadt | 4,36 | | 0,74 |
| 8) Eckernförde | 4,45 | 0,27 | |
| 9) Oldesloe | 4,70 | | 0,10 |
| 10) Glückstadt | 4,70 | 0,32 | |
| 11) Neumünster | 5,04 | 0,34 | |
| 12) Kappeln | 5,26 | | 1,61 |
| 13) Preetz | 5,88 | 0,36 | |
| 14) Flensburg | 6,54 | | 1,04 |
| 15) Lütjenburg | 6,71 | | 0,61 |
| 16) Kiel | 9,97 | | 1,37 |
| Mittel für Holstein | 4,20 | | 0,49 |

*1875* wurden von Diphtherie und Krupp 5223 Fälle gemeldet. Die Krankheit verteilte sich fast gleich auf Schleswig und Holstein; aber in Schleswig war sie bösartiger. Obenan standen Hadersleben 594, Wilster 506, Tondern 290, Ütersen 251, Oldesloe 230, Apenrade 211 Fälle.

*1876* wurden gemeldet 607 Krupp- und 4176 Diphtheriefälle (194 und 422 Todesfälle). In den Städten starben doppelt so viele Menschen an Diphtherie wie an Typhus. Am meisten litten, indem sie mehr als 1 ‰ verloren, die Städte Hoyer, Wilster, Ploen, Reinfeld, Barmstedt, Oldenburg, Heide und Wandsbek. Von den größten Städten blieb Rendsburg ganz frei. Am ausgebreitetsten war die Krankheit im Kreise Ploen, wo 40 Todesfälle erfolgten. Im Kreise Kiel starben von 428 Erkrankten 62, in der Wilstermarsch von 190 27. Anderswo überstieg die Krankheit an Häufigkeit kaum 2 ‰. Eine geringe Ausbreitung bei großer Bösartigkeit zeigte der Kreis Sonderburg, wo von 82 Kranken 28 starben, und Hoyer, wo von 1096 Einwohnern 7 an Diphtherie starben.

*1877* wurden gemeldet 3420 Erkrankte mit 338 Gestorbenen. Epidemisch trat die Diphtherie selten auf. Bei den als Krupp gemeldeten Fällen überwiegen die ersten vier Monate, indem sie reichlich die Hälfte aller Erkrankungen enthielten. Ein Arzt in Brunsbüttel verlor von 40 Diphtheriekranken keinen, obgleich die Diphtherie viermal den Kehlkopf ergriffen hatte und ebenso oft Lähmungen als Nachkrankheit auftraten. Er gab neben kräftiger Ernährung sehr große Gaben Chinin.

*1878* wurden gemeldet 2173 Erkrankte mit 478 Todesfällen. Der Charakter der Krankheit hat sich sehr verschieden gezeigt. Im Kreise Schleswig gab es weniger Kranke, aber mehr Tote. In Apenrade war es umgekehrt. In Holstein blieb Norderdithmarschen fast frei, Süderdithmarschen hatte aber Diphtherie in bösartiger Gestalt, namentlich im Friedrichskoog, wo mehrfach Lähmungen im Gefolge der Krankheit beobachtet wurden.

*1879* starben von 1876 in den Städten gemeldeten Fällen 117 = 6,2 %. Die Monate August und September zeigten weniger Diphtherie. Im ganzen kamen von Diphtherie und Krupp 3262 Fälle vor. Im Januar herrschte sie epidemisch in Wyk, erreichte im Februar Tönning. Im April und Mai zeigte sie sich auf Fehmarn und in den Städten Hadersleben, Flensburg, Husum, Altona, Itzehoe und Kiel. Im Juli war die Diphtherie in Eiderstedt. Im Oktober erfolgte eine Zunahme; am schlimmsten war die Krankheit im Dezember. Die Krankheit war oft tödlich und sehr ansteckend.

*1880* wurden gemeldet 3385 Kranke mit 793 Todesfällen. Die nördlichen Kreise Schleswigs waren besonders heimgesucht, nämlich die Kreise Hadersleben, Apenrade, Sonderburg und Flensburg; sie hörte in keinem Monat auf. Im Kreise Steinburg litt besonders Horst. In Schmalfeld bei Kaltenkirchen, einem wohlhabenden Dorfe, starben 14 Kinder.

*1881* wurden 4154 Fälle gemeldet, aus den Städten 1931, vom Lande 2223; in den Städten starben 172 = 9 %. Die Diphtherie verschonte keinen Bezirk, war jedoch am seltensten in den Kreisen Oldenburg, Rendsburg, Altona und Sonderburg, am häufigsten in Eiderstedt, dem Kreise Tondern, Stormarn, Steinburg, Segeberg und Apenrade.

*1882* wurden 4463 Fälle gemeldet; die Todesfälle waren doppelt so hoch wie die an Typhus. Am schwersten litten Bramstedt, Garding, Neumünster, Lütjenburg, Lauenburg, Wyk, Bredstedt. Von den ländlichen Kreisen war vor allem ergriffen der südliche Teil von Tondern. Hier war die Krankheit seit Weihnachten 1880 ohne Unterbrechung. Sie befiel fast nie ganze Ortschaften oder Schuldistrikte, sondern fast allerorten in den Marschen, seltener auf der Geest und den Inseln einzelne Häuser oder Häusergruppen.

*1883.* Die Todesfälle betrugen 869 von 4809 Erkrankten. In Schleswig wurden Hadersleben, Apenrade und Sonderburg befallen; Flensburg blieb verschont. Im Kreise Tondern war besonders der Süden befallen. In Husum und Eiderstedt verlief die Diphtherie mild. In den Kreisen Schleswig und Eckernförde war die Krankheit aber schlimmer als je. In Holstein war im Kreise Pinneberg und Steinburg die Krankheit seltener. Im Kreise Rendsburg blieb kein Kirchspiel verschont. Kiel hatte bei 331 Erkrankungen 31 Todesfälle zu verzeichnen.

*1884.* Die Todesfälle gingen zurück: auf 721 bei 4113 Erkrankungen. Flensburg litt mehr als im Vorjahre. Im Kreise Tondern waren mehrere Lehrerfamilien ergriffen. Die Stadt Rendsburg litt schwer. In den Kreisen Kiel, Segeberg und Stormarn war wenig Diphtherie.

*1885.* Dieses Jahr war ein starkes Diphtheriejahr. 1012 Todesfälle bei 6206 Erkrankten kamen zur Meldung. Vier Kreise trugen die Hauptverluste: Flensburg, Husum, Altona und Ploen. Eiderstedt und Schleswig blieben ziemlich verschont. Die Stadt Flensburg litt sehr schwer. Es erkrankten 1008, starben 134. Ebenso die Stadt Altona: Ebenfalls 1047 Erkrankte und 200 Todesfälle. Im Kreise Steinburg war die Krankheit gleichmäßig über Marsch und Geest verbreitet.

*1886.* Dieses Jahr war noch schlimmer; denn 1526 Sterbefälle bei 8831 Erkrankungen kamen vor. Januar und die Monate vom September an waren die verderblichsten. Nur Eiderstedt und das Physikat Neustadt blieben fast verschont. Auch Apenrade, Eckernförde, Süderdithmarschen und Sonderburg litten nur wenig. Auf dem Lande in Flensburg, im Kreise Husum, Tondern, Steinburg, Norderdithmarschen, Rendsburg, Segeberg, Stormarn und Lauenburg gingen 20—27 auf 100 gemeldete Krankheitsfälle zugrunde. Die Städte Flensburg und Altona hatten wieder viele Todesfälle.

*1887.* Dieses Jahr war das schlimmste Jahr: 9775 Erkrankte mit 1640 Todesfällen kamen zur Meldung. Neustadt litt wieder nur wenig; auch die Kreise Ploen, Segeberg, Stormarn und Hadersleben hatten einige Todesfälle weniger, ebenso Altona. In allen übrigen Kreisen war die Krankheit aber schwerer, besonders in den Kreisen Flensburg, Husum und Eiderstedt, Schleswig, Pinneberg und Norderdithmarschen. Die Stadt Flensburg war weniger, das Land mehr ergriffen. Die Städte Tönning und Friedrichstadt hatten viele Todesfälle. In Bredstedt starben 18,2 ‰ der Einwohner.

*1888.* Die Diphtherie ließ nach. 8929 Erkrankungs- mit 1633 Todesfällen kamen vor. Im Juli nahm die Krankheit an Häufigkeit ab. Wie im Vorjahr, litt Schleswig erheblich mehr als Holstein. Die Städte Tönning und Friedrichstadt verloren viele Tote; die Stadt Garding blieb verschont. Dagegen litt die Stadt Segeberg schwer.

*1889.* Die Krankheit war weder so häufig noch so bösartig wie im Vorjahr. Der mildere Verlauf trat aber mehr in Holstein als in Schleswig hervor. In den Städten starben 809, auf dem Lande 649 = 1458 Todesfälle. In Kiel herrschte aber eine sehr bösartige Epidemie. Gemeldet wurden 2245 Erkrankungs- mit 335 Sterbefällen (= 37,2 Erkrankte und 5,6 Sterbefälle auf 1000 Einwohner).

*1890.* Die Diphtherie nahm noch weiter ab. Sie war weder in bezug auf die Erkrankungen noch hinsichtlich der Sterbefälle so verderblich wie im Vorjahr. In der Provinz starben auf dem Lande 811, in den Städten 636 = 1447 Menschen an Diphtherie.

*1891.* Der Nachlaß war noch erheblicher. Die Kreise Hadersleben, Sonderburg, Flensburg-Land, Husum und Schleswig litten noch am meisten. In Holstein die Stadt Kiel, der Kreis Kiel und Norderdithmarschen.

*1892.* Es wurden 5007 Fälle gemeldet mit 987 Todesfällen; also starben 19,7 % der Erkrankten. In Kiel trat die Krankheit plötzlich im Sommer auf.

*1893.* In diesem Jahre starben sogar 20,4 der Erkrankten (1158 von 5683 Erkrankten). Im Sommer traten mehrfach Epidemien auf, ausgehend von verschiedenen Meiereien; es erkrankten viele Erwachsene.

*1894.* Es starben 18,2 der Erkrankten (918 von 5030). Auch in diesem Jahre traten im Sommer mehrfach Epidemien auf, welche von Meiereien ausgingen. Am niedrigsten war die Zahl der Gestorbenen im Kreise Sonderburg, wo nur 3,5 der Erkrankten starben; in Eiderstedt starben sogar nur 1,3 %.

*1896.* Die Diphtherie herrschte in Schleswig.

*1905.* Die Diphtherie war in Kiel stark verbreitet. 1906. Sterbezahl an Diphtherie = 0,94 auf 10000 Einwohner. 1907. Sterbezahl 1,07 auf 10000 Einwohner.

*1908.* Die Diphtherie herrschte im Herbst, besonders in Flensburg, Marne, Heide, Eiderstedt und Wewelsfleth.

*1909.* Die Diphtherie war erheblich verbreitet, aber nur in Gravenstein, Ütersen, Eiderstedt, Altona und Wandsbek gefährlich. Sterbezahl 1,51 auf 10000 Einwohner.

*1910.* Die Diphtherie war ziemlich stark verbreitet (6601 Erkrankungen mit 333 Todesfällen). Sterbezahl 2,07.

*1911.* Die Diphtherie war sehr verbreitet (6601 Erkrankungen mit 983 Todesfällen). Sterbezahl 2,92.

*1912.* Diphtherie herrschte in Altona, Kiel und im Kreise Pinneberg. Sterbezahl 2,09 auf 10000 Einwohner.

Ich fasse die Ergebnisse meiner Untersuchungen zusammen. Wie an anderen Orten in Deutschland, z. B. Sachsen (*Heubner*, *Geisler*), kam die Diphtherie auch in Schleswig-Holstein, z. B. in Dithmarschen, schon im Anfang des Jahrhunderts vor. Sie war aber sehr selten, daß selbst beschäftigte Ärzte in manchen Jahren keinen Fall in Behandlung bekamen. Erst Anfang der sechziger Jahre wurde dann die Diphtherie eine epidemische Krankheit, die erst nach und nach das ganze Land befiel, und zwar kam sie von Süden. Holstein wurde zunächst, dann erst Schleswig befallen. Aber auch manche Bezirke in Holstein blieben noch längere Zeit verschont. Auffallend war besonders das Freibleiben des Neustädter Physikats. Wenn in einem Bezirk die Diphtherie die ganze Bevölkerung ergriffen hatte, ließ sie an Ausbreitung und Gefährlichkeit nach. Im allgemeinen war bei starker Verbreitung die Gefährlichkeit geringer. Je geringer die Verbreitung, desto gefährlicher war die Krankheit. Es war aber auch in früherer Zeit die Diphtherie eine ausgesprochene Kinderkrankheit; Erwachsene wurden nicht häufiger ergriffen als in der Jetztzeit. Seit dem Jahre 1894, anscheinend unter dem Einfluß der Serumbehandlung, hat

die Diphtherie nach und nach an Zahl der Erkrankungen sowohl wie bezüglich ihrer Gefahr für das Leben abgenommen.

Schon früher hat der Verfasser mit Nachdruck auf den Charakter der Diphtherie als Wohnungskrankheit hingewiesen (Veröffentl. aus dem Gebiet der Mediz.-Verw., IV. Bd., 2. Heft. Diphtherie, Sommersterblichkeit der Säuglinge und Tuberkulose als soziale und Wohnungskrankheiten, S. 28).

Ich wiederhole diesen Gesichtspunkt nach meinen jetzigen hier vorliegenden geschichtlichen Untersuchungen noch einmal mit vollem Nachdruck. Die Diphtherie äußert sich als Wohnungskrankheit in folgenden Beziehungen: Sie ergreift die wohlhabenden Kreise sehr viel seltener als die ärmeren. Das ergaben schon meine Untersuchungen in Kiel, wo die Villenstraßen von der Diphtherie fast freiblieben. Eine Ausnahme bildete nur die Epidemie in Flensburg in den Jahren 1885 und 1886, wo der wohlhabende Süden stärker befallen wurde als der ärmere Norden. Der Einfluß der Wohnungsdichtigkeit war deutlich in Kiel zu bemerken; das bewies die Epidemie im Jahre 1889 handgreiflich. Neubauten wurden bedeutend häufiger ergriffen als ältere Häuser. Die Städte wurden stärker ergriffen als das Land. Der Einfluß der Wohnung äußerte sich auch insofern, als die größte Zahl der Epidemien durch die Schule ihre Verbreitung erfuhren; auffallend häufig wurden auch Lehrer und ihre Familien von der Krankheit ergriffen. Außer der Schule erfolgte die Verbreitung durch Besuch von Tanzstunden, Jahrmärkten, Missionsstunden. Die Insel Helgoland blieb fast frei von Diphtherie, oft viele Jahre lang. Auch die Jahreszeiten waren von Einfluß; im Sommer war die Diphtherie seltener, wenn die Kinder mehr draußen spielen. Der Schulschluß zeigte sogar eine ausgesprochene Senkung der Erkrankungs- und Sterbezahlen (vergl. *Hamburg*).

Die Diphtherie ist eine Kinderkrankheit; für das Säuglingsalter besteht die größte Gefahr, wenn die Ansteckung erfolgt ist; die größte Häufigkeit fällt aber in das Alter von 1 bis 5 Jahren.

Wenn Erwachsene in größerer Zahl erkranken, muß man an Ansteckung durch den Milchverkehr von Meiereien aus, an Ansteckung durch Wirtshäuser (*Fischer*, Automatenrestaurant), Bäckereien, Höckereien, Schlachtereien denken.

In bezug auf die Gefahr der Ansteckung durch die Schule möchte ich folgenden neuen Vorschlag machen: Die Schule wird beim ersten Erkrankungsfalle sofort geschlossen. Sie wird nicht eher wieder eröffnet, bis sie gründlich desinfiziert und alle Kinder prophylaktisch mit Serum in kleiner Dosis geimpft

sind. Ich habe solche Impfungen in einem Armenhaus durchgeführt und keinen Erkrankungsfall nachher wieder gesehen.

Da die Neubauten bei der Erkrankung an Diphtherie nach meinen Beobachtungen eine große Rolle spielen, möchte ich die Desinfektion eines jeden Neubaus vor dem Beziehen vorschlagen. Es wäre doch denkbar, daß Diphtheriebakterien in der feuchten Luft eines Neubaus eine gute Bedingung zur Entwicklung fänden. Da die Sterblichkeit der Diphtherie im Krankenhause sehr viel geringer ist als im Privathause (solche Beobachtungen wurden im Kreise Hadersleben gemacht, wo von den sofort ins Krankenhaus Aufgenommenen sehr viel weniger starben als von den im Privathaushalt Behandelten), dürfte die gesetzliche Bestimmung angebracht sein, daß jeder Diphtheriekranke sofort ins Krankenhaus aufgenommen wird. So kann auch am besten der Ausbreitung der Diphtherie vorgebeugt werden, wenn gleich der erste Fall gründlich isoliert wird, ehe er Gelegenheit hat, die Erreger weiter zu verbreiten. Denn noch immer, trotz Serumbehandlung und aller Fortschritte der medizinischen Wissenschaft, ist die Diphtherie eine der gefährlichsten Krankheiten, zumal des Kindesalters. Man kann Bockendahl nur beistimmen, wenn er sagt (Gesamt-Bericht über das öffentliche Gesundheitswesen der Provinz Schleswig-Holstein 1883—85, S. 127):

> „Mit Bienenfleiß muß gesammelt werden, wenn man dieser wandelbaren Krankheit in ihren Ursachen näherkommen will.
>
> Kann man nicht heilen, so möchte man doch vorbeugen können."

## *Literaturverzeichnis.*

*Albers*, Commentatio de tracheitide infantum. Lipsiae 1816. — *Aetius*, Medicinae artis principes post Hippocratem et Galenum Anno 1567. Excudebat H. Stephanus. II. Serm. IV. Cap. — *Alaymo*, Consultatio pro ulceris syriacis nunc vagantis curatione. Panormi 1632. Zit. nach Bretonneau. S. 496. — *Archigenes*, Classicorum auctorum e vaticanis codicibus editorum. Tom. IV. Romae 1831. — *Almqvist*, Über die Ausbreitungsweise von Diphtherie und Krupp. Göteborg 1885. — *Behring*, Die Geschichte der Diphtherie. Leipzig 1893. — *Bretonneau*, Des inflammations spéciales du tissu muqueux et en particulier de la diphthérite ou inflammation pelliculaire. Paris 1826. — *Bartels*, Beobacht. über die heutige Bräune. Arch. f. klin. Med. Bd. II. S. 369. — *Bartholinus, Th.*, De angina puer. Campaniae Siciliaeque epidem. Neap. 1653. — *Caelius Aurelianus*, De acut. morb. Lib. III. Art. med. princ. ed. Haller. — *Cascales*, De morbo Garotillo appellato. Madrid 1611. — *Carnevale*, De epidem. strangulatorio affectu. Neap. 1620. — *Callisen*, Observatio de concretione polyposa. Act. societ. med. Hafn. 1777. Vol. I. p. 76. — *De Heredia*, De morbis acutis II. Lyon 1685. Zit.

nach Bretonneau. Traité de la d. Paris. 1826. — *Daremberg*, Galeni opera (De locis affectis). Tom. II. — *Dose*, Zur Kenntnis der Gesundheitsverhältnisse des Marschlandes. V. Leipzig 1890. — *Friedlieb*, Bemerkungen über die epidemischen Krankheiten 1826—29. Handschrift in der Schleswig-Holsteinischen Landesbibliothek in Kiel. — *Geisler*, 10. Jahresbericht d. Landes-Mediz.-Kollegiums über das Medizinalwesen im Königr. Sachsen. Leipzig 1880. — *Generalberichte* über das öffentl. Gesundheitswesen der Provinz Schleswig-Holstein. Von Bockendahl. Nicht im Buchhandel. 1866 bis 1894. Teilweise nur handschriftlich erhalten. — *Gottstein*, Die Periodizität der Diphtherie. Berlin 1903. — *Derselbe*, Epidemiologie. Handwörterb. d. sozial. Hyg. Leipzig. Vogel. S. 285. — *Grotjahn*, Soziale Pathologie. Berlin 1912. Hirschwald. — *Haeser*, Lehrb. d. Geschichte der Med. 3. Bearb. 3. Bd. — *Hanssen*, Gesch. d. Epidemien i. Schleswig-Holstein. Öffentl. Gesundheitspfl. 1920. H. 5—8. — *Derselbe*, Diphtherie, Sommersterblichk. d. Säugl. u. Tuberkulose als soziale und Wohnungskrankheiten. Veröff. aus d. Geb. der Med. Verw. 4. Bd. 2. H. — *Derselbe*, Gesundheits- und Sterblichkeitsverhältnisse Schleswig-Holsteins in Vergangenheit und Gegenwart. Deutsch. Vierteljahrschr. f. öffentl. Ges. 47. Bd. 1. H. — *Derselbe*, Zur Geschichte des Geschlechtes Thormählen. Jahrb. f. d. Kreis Pinneberg. 1922. S. 72 u. 73. — *Henoch*, Beiträge zur Kinderh. 1868. S. 130. — *Heubner*, Lehrb. d. Kinderh. 3. Aufl. 1911. — *Hirsch*, Histor.-geogr. Pathologie. 2. Aufl. Stuttgart 1881. — *Hoppe-Seyler*, Pharyngitis diphtherica. Handb. d. Laryng. u. Rhinol. Wien 1896. — *Derselbe*, Beiträge zur Kenntnis der Diphtherie. Deutsch. Arch. f. kl. Med. 27. Bd. S. 531. — *Home*, An inquiry into the nature, cause and cure of croup. Edinb. 1765. — *Johannesen*, Difteriens Forekomst i Norge. Christiania Videnskabs Forhandlinger. 1888. Nr. 1. — *Ilmoni*, Bidrag til Historien om Nordens Sjukdomer. Helsingfors 1853. 3die Del. — *Jakobi*, Diphtherie in Gerhardts Handb. f. Kinderkrankheiten. Bd. II. 1877. S. 675. — *Littré*, Oeuvres complètes d'Hippocrate. De dentitione. Tom VIII. Paris 1861. — *Mölling*, Die Diphtheriesterblichkeit Kiels. Inaug.-Diss. 1894. — *Mansa*, Ottos Hygiäa. 1827. S. 161. — *Michaelis*, Beob. über heutige Bräune ohne Husten. Magdeburg 1836. — *Newsholme*, The origin and aspread of pandemic diphtheria. London 1900. — *Oertel*, Die epidemische Diphtherie. Ziemssens Handb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. II. Teil I. S. 549. — *Pauli*, Der Krupp. Würzburg 1865. — *Reiche*, Einfluß der sozialen Lage auf die Infektionskrankh. Mosse-Tugendreich. Krankheit u. soziale Lage. — *Derselbe*, Gesundheitsverhältnisse Hamburgs im 19. Jahrhundert. Diphtherie. — *Rosen von Rosenstein*, Underrättelse om borns sjukdomer och deras botemedel. Stockholm 1771. — *Sebastian Frank von Wörd*, Chron. Geschichte u. Zeitbuch aller namhaftigen und gedichtnuswürdigsten usw. 1585. 2. Teil. — *von Schrenck*, Rigas natürliche Bevölkerungsbewegung in den Jahren 1881—1911. S. 354. Diphtherie. — *Seitz*, Diphtherie und Krupp. Berlin 1875. — *Sanné*, Traité de la diphthérie. Paris 1877. — *Trousseau*, Leçons cliniques sur l'angine couonneuse à l'Hôtel-Dieu. Gaz. des hôp. 1855. — *Thayssen*, Stat. d. Diphtheriefälle auf d. med. Klin. in Kiel. Inaug.-Diss. Kiel 1889. — *Volquardis*, Einige Worte über ausschwitzende Bräune. Altona 1862. — *Virchow*, Über d. Reform der pathol. u. therap. Anschauungen. Virch. Arch. Bd. I. 1847. S. 252. — *Wurstisen, Christian*, Baßler Chronik 1765. 7. Buch. 9. Kap. Zit. nach Neukomm. Die epidemische Diphtherie im Kanton Zürich. Leipzig 1886. — *Wilmaack*, Handb. d. rationell. Therap. Leipzig 1859. Bd. II. S. 47. — *Wedelius*, Angina infantilis contagiosa. De morbis infantum. Jena 1717. S. 72.

V.

(Aus der Kinderklinik des Reichsinstituts für Medizinische Wissenschaft zu St. Petersburg [Direktor: Prof. *Krasnogorsky;* Leiter der Therap. Abt. Prof. *Fuhrmann*].)

# Zur Klinik des Skorbutes im Kindesalter[1]).

Von

Dr. B. SCHAGAN.

Eine der Hauptfragen, die diesen Kongreß beschäftigen, ist die Frage über den Einfluß des Hungers auf den kindlichen Organismus. Wir brauchen wohl nicht besonders darauf hinzuweisen, daß unter den Folgen der Hungerperiode der letzten Jahre die Erkrankung an Skorbut die häufigste Erscheinung darbietet und in gleicher Weise ihre Opfer gefordert hat sowohl unter Erwachsenen wie unter Kindern. In welchem Maße innerhalb der letzten 3 Jahre der Skorbut unter der Bevölkerung Petersburgs verbreitet war, geht unter anderem schon aus dem Umstande hervor, daß die Skorbutkranken an unserer Klinik im Jahre 1920 11,3 %, im Jahre 1921 5,2 % und 1923 5,3 % ausmachten. Diese Zahlen erscheinen äußerst bedrohlich, wenn wir bedenken, daß z. B. im Jahre 1913 die Zahl der Skorbutkranken für ganz Rußland nur 2,4 auf je 10000 Einwohner betrug, für Petersburg in demselben Jahre 7,3 auf je 10000 Einwohner.

Die Frage über die Identität des „Scorbutus infantilis", des Skorbuts der Erwachsenen und des experimentellen Skorbuts der Tiere wird nach den Literaturangaben der Gegenwart im positiven Sinne entschieden.

Die „Barlowsche Krankheit", die schon im Jahre 1857 von *Müller* an jungen, künstlich ernährten Säuglingen beobachtet worden war, ist später von *Heubner, Kassel* und *Neumann* als Massenerkrankung beschrieben worden. Sie befiel Kinder, die nach damaliger Art mit Kuhmilch, die im Soxhletapparat durch 45 Minuten bei 100 ° erhitzt worden war, ernährt wurden. Die Feststellung des pathologischen Bildes der „Barlowschen Krankheit" findet sich niedergelegt in den Arbeiten von *Fischer,*

[1]) Vortrag im II. Allrussischen Kongreß für Kinderheilkunde in Moskau am 30. 5. 23.

*Fränkel, Schedel, Neuwerk.* Es wird auf die für den kindlichen Skorbut charakteristischen Veränderungen am Knochenmark hingewiesen, die darin bestehen, daß an den Berührungsgrenzen der Rippen mit den Rippenknorpeln, desgleichen an den Epiphysarenden der Röhrenknochen das Mark seinen lymphoiden Charakter einbüßt. Das zellenreiche lymphoide Mark erscheint ersetzt durch retikuläres, faseriges oder homogenes Gewebe, das arm an Zellen und Gefäßen ist. Die gleichen Veränderungen lassen sich auch am Knochenmark von Tieren nachweisen, die am experimentellen Skorbut eingegangen sind *(Holst, Fröhlich, Hart).* Andererseits haben *Abrikossow* und *Haussmann* festgestellt, daß die gleichen typischen Veränderungen am Marke und Knochengewebe wie bei der Barlowschen Krankheit und beim experimentellen Skorbutauftreten auch für den Skorbut der Erwachsenen durchgehends nachweisbar sind.

Wenn nun aber vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt die Wesensgleichheit des „Scorbutus infantilis", des experimentellen Skorbutes und des Skorbutes der Erwachsenen als feststehend erscheint, so muß für das klinische Bild des Verlaufes des echten Skorbutes im Kindesalter auf gewisse Absonderheiten und Eigentümlichkeiten hingewiesen werden, was wir im folgenden auf Grund der Beobachtungen an unserem Material darzutun versuchen wollen.

Obgleich in der Zukunft die Frage nach der Ätiologie des Skorbutes im Sinne der alimentären oder parasitären Theorie gelöst werden wird, so wird die ungeheure Bedeutung der Ernährungsverhältnisse für das Zustandekommen des Skorbutes doch nicht zu übersehen sein. Eine Reihe von Autoren wollen den Skorbut als Infektionskrankheit betrachtet sehen; es sind auch wiederholt Versuche bekanntgegeben worden, den spezifischen Erreger nachzuweisen *(Lewin, Jefimow, Aphanasjew, Kirchenberge, Sato* und *Inambu, Villemin, Stern*); doch tritt zur Zeit die Theorie der spezifischen Infektion in den Hintergrund. Wir halten jedoch dafür, daß eine Reihe von Erscheinungen im Krankheitsverlauf nicht ohne die Annahme einer Mitwirkung von unspezifischen Erregern erklärt werden kann. Es ist leicht möglich, daß unspezifische Mikroorganismen, vielleicht gar sonst harmlose Saprophyten, auf den durch alimentäre Schädigung veränderten Geweben durch Herabsetzung der refraktären Fähigkeiten des Organismus, namentlich durch mehr oder weniger ausgesprochene Intoxikation, einen günstigen Boden finden. Jedenfalls wird von der modernen Wissenschaft an den Gipfelpunkt der Lehre vom Skorbut der Einfluß der Ernährungsbedingungen gestellt, wobei nicht sowohl die quantitative und kalorische Bewertung der Nahrung als vielmehr ihr Gehalt an

*vollwertigem Eiweiß* und der *sogenannten Ergänzungsfaktoren (Hopkins)* ins Gewicht fällt.

*Mendel* und *Osborn* haben durch ihre grundlegenden Arbeiten die Rolle der vollwertigen Eiweißstoffe in der Ernährung und ihren Einfluß auf die Entwicklung der Organismen einwandfrei nachgewiesen. Die Bedeutung der *Ergänzungsfaktoren* nach *Hopkins* oder der noch unbekannten Nahrungsbestandteile, die nach *F. Funk* „*Vitamine*“ genannt werden, ist nunmehr sicher begründet. Schon in kleinsten Mengen äußern sie ihren günstigen Einfluß auf den Organismus. Die chemische Natur dieser Körper ist einstweilen unbekannt; es scheint, daß sie in naher Beziehung zum *Allantoin* und anderen Pyrimidinbasen stehen.

$$\begin{array}{l} NH - CO\;\;NH \\ \;| \\ CO \qquad\qquad\qquad = \text{Allantoin.} \\ \;| \\ NH - CO - NH \end{array}$$

*Abderhalden* unterscheidet unter diesen Stoffen: die *Eutonine*, deren Bedeutung in ihrem Einfluß auf das Nervensystem liegt, und die *Nutramine*, die in Beziehung zum Wachstum stehen. Die amerikanischen Autoren unterscheiden bekanntlich 3 Gruppen von Faktoren:

1. den fettlöslichen Ergänzungsfaktor A von lipoidem Charakter (wachstumsfördernd, antirachitisch),
2. den wasserlöslichen Antiberiberifaktor B und
3. den Antiskorbutfaktor C.

Vom Standpunkt der Vitaminlehre verhalten sich die gebräuchlichsten Nährmittel gemäß ihrem Vitamingehalt wie folgt:

| Bezeichnung des Nährmittels | Faktor A | Faktor B | Faktor C |
|---|---|---|---|
| 1. Roggen-, Gerste-, Haferkörner | wenig | + + | — |
| 2. Die Keime der Körner | + + | + + + | — |
| 3. Bohnen und Erbsen (frisch) | Spuren | + + | + |
| 4. Hanf- und Leinsaat | + | + + | — |
| 5. Gekeimte Körner und Schoten | + | + + | + + |
| 6. Kartoffel | — | + | + |
| 7. Mohrrübe | + | + + + | + |
| 8. Rote Rübe | + | + | + + |
| 9. Kohl | + + | + + | + + + |
| 10. Spinat | + + | + + | + + + |
| 11. Salat | + + | + + | + + + |
| 12. Blattgemüse | + + | + + | + + |
| 13. Tomaten | + + | + + | + + |
| 14. Obst (Birnen, Äpfel) | — | + + | + + |
| 15. Erdbeeren, Weintrauben | — | + + | + + |
| 16. Apfelsinen und Zitronen | — | + + | + + |
| 17. Bananen | — | + | + |
| 18. Pflanzenöle | — | — | — |

| Bezeichnung des Nährmittels | Faktvr A | Faktor B | Faktor C |
|---|---|---|---|
| 19. Milch (ungekocht) . . . . . . . . | + + | + + | + + |
| 20. Eier . . . . . . . . . . . . . . . | + + | + + + | + |
| 21. Butter . . . . . . . . . . . . . . | + + + | — | — |
| 22. Eidotter . . . . . . . . . . . . . | + + | — | — |
| 23. Lebertran. . . . . . . . . . . . . | + + + | — | — |
| 24. Hirn . . . . . . . . . . . . . . . | — | + + | wenig |
| 25. Fleisch . . . . . . . . . . . . . | — | + | wenig |
| 26. Leber. . . . . . . . . . . . . . . | + + | + + | wenig |
| 27. Schweinespeck . . . . . . . . . . | + | — | — |
| 28. Schweineschmalz . . . . . . . . . | — | — | — |
| 29. Rinderschmalz . . . . . . . . . . | + | — | — |
| 30. Hefe . . . . . . . . . . . . . . . | ? | + + + | — |

Betrachten wir in vorstehender Tabelle die dritte Reihe, den Faktor C betreffend, so sehen wir, daß selbst so hochgewertete Nährmittel wie Butter, Fleisch, Lebertran, Schmalz, Pflanzenöle den Antiskorbutfaktor überhaupt nicht enthalten, der wiederum besonders in frischem Gemüse und Obst enthalten ist. Dieser Umstand spielt eine hervorragende Rolle bei der Beurteilung unseres Materials. Es handelt sich bei letzterem um ein Krankenmaterial aus den Jahren 1920—1921 und 1922, das heißt gerade um die Jahre, die auf die großen Hungerjahre 1918 und 1919 mit ihrer Unterernährung und dem Hunger folgten. Um diese Zeit waren etwa 40 % der gesamten Kinder Petersburgs in den sogenannten „Kinderhäusern" [1]) untergebracht, und die überwiegende Mehrzahl der Kranken auf unserer Klinik stammten aus diesen Anstalten.

Leider können nur annähernde Zahlenangaben für die Ernährung der Kinder in den betreffenden Anstalten für die Jahre 1920—1922 gegeben werden, da uns die genauen Zahlen nicht zur Verfügung stehen. Wenn wir diese Angaben mit den Angaben betreffend die Ernährung der Kranken auf unserer Klinik vergleichen, so ergibt es sich, daß die letzteren nicht nur nicht schlechter, sondern in gewisser Hinsicht sogar besser ernährt wurden als die Kinder in jenen Anstalten. Es wird also gestattet sein, als Grundlage für die Beurteilung der Ernährung der Kinder Petersburgs die Angaben über die Ernährung unserer stationären Kranken zu verwenden. Aus der folgenden Tabelle erhellt die Nahrungsmenge in den Beobachtungsjahren pro Kopf und Tag entsprechend dem Kaloriengehalt.

[1]) Unter „Kinderhäusern" ist eine Art von Anstalten zu verstehen, die für Kinder der ärmeren Klassen in der Revolutionszeit geschaffen wurden und ein Mittelding sind zwischen Asyl und Schule mit dauerndem Aufenthalt der Kinder in denselben.

| Bezeichnung der Nahrungsmittel | 1920 | | 1921 | | 1922 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Menge in gr | Kalorien-gehalt | Menge in gr | Kalorien-gehalt | Menge in gr | Kalorien-gehalt |
| 1. Brot . . . . . | 202 | 474 | 297,5 | 691 | 272 | 632 |
| 2. Grütze . . . . | 47 | 140 | 34 | 115 | 21,25 | 70 |
| 3. Hering . . . | 136 | 180 | — | — | — | — |
| 4. Fleisch. . . . | 51 | 101 | 51 | 101 | 29,75 | 59 |
| 5. Butter . . . . | 42,5 | 380 | 38,25 | 341 | 42,5 | 380 |
| 6. Kartoffel . . . | unbedeutende Menge im Laufe von 3 Monaten | — | 34 | 33 | 171 | 160 |
| 7. Zucker . . . | 46,5 | 188 | 19 | 77 | 21,25 | 86 |
| 8. Salz . . . . | 21,25 | 20 | 19 | 18 | 19 | 18 |
| 9. Himbeeren . . | unbedeutende Menge | — | — | — | — | — |
| 10. Heidelbeeren | unbedeutende Menge | — | — | — | — | — |
| 11. Kartoffelmehl | unbedeutende Menge | — | — | — | — | — |
| 12. Sauerkraut . . | unbedeutende Menge | — | — | — | — | — |
| 13. Kakao . . . . | — | — | unbedeutende Menge | — | — | — |
| 14. Zwiebel . . . | — | — | unbedeutende Menge | — | — | — |
| 15. Moosbeeren . | — | — | unbedeutende Menge | — | unbedeutende Menge | — |
| Gesamtgehalt an Kalorien . . . . | — | 1483 | — | 1576 | — | 1405 |

Vom Gesichtspunkt des Gehaltes an Kalorien waren die Kinder der erwähnten Anstalten und der Klinik auf eine Tagesmenge gesetzt, die jene der erwachsenen Einwohner im Mittel übertraf. (Nach Angaben von Herrn Prof. *Slowzow* betrug der Kalorienwert pro Kopf und Tag der Einwohner Petersburgs nicht mehr als 900 in den Jahren 1919 und 1920.) Die Kinder erhielten aber zu der gleichen Zeit gegen 1400 Kalorien.

Bei aufmerksamer Prüfung dieser Tabelle erkennen wir, daß der Antiskorbutfaktor C in der Nahrung der Kinder in der Beobachtungsperiode fast völlig fehlte. Diese lange ausschließliche Vitaminkarenz erklärt wohl die Hartnäckigkeit, mit der der Skorbut unter den Kindern Petersburgs seine Opfer forderte; *gleichzeitig ist dieses Faktum doch wohl geeignet, als Beweis für die alimentäre Ursache des Skorbuts herangezogen zu werden.*

Unser Material enthält 186 Fälle von Skorbut, die sich wie folgt auf die einzelnen Beobachtungsjahre und das Geschlecht verteilen:

| | Gesamtzahl | ♂ | ♀ |
|---|---|---|---|
| 1920 . . . | 101 | 58 | 43 |
| 1921 . . . | 45 | 22 | 23 |
| 1922 . . . | 40 | 20 | 20 |
| Summa | 186 | 100 | 86 |

Soweit es sich um frische Fälle handelt, entfallen nach den Jahreszeiten die meisten Fälle, 55,5 %, auf das Frühjahr, 32 % auf den Sommer und bloß 11,5 % auf den Rest des Jahres; dieses Verhältnis trägt den Charakter der Gesetzmäßigkeit.

Wo wäre ein Grund für diese Tatsache zu finden? Sollte es sich hier um eine Analogie handeln mit der Häufung der Exazerbationen im Verlauf der Tuberkulose, die auch auf dieselben Jahreszeiten entfallen? Es ließe sich wohl annehmen, daß alle jene Faktoren, die den latenten Skorbut zum Ausbruch bringen, sich im Laufe des Winters durch die mangelhaften Bedingungen der Wohnung und Ernährung häufen und zur Verschärfung der Krankheit beitragen.

Nach den Altersklassen verteilen sich die Krankheitsfälle folgendermaßen:

| | | | im ganzen auf 186 Fälle |
|---|---|---|---|
| 1— 2 Jahre | 20 % ♂ | — % ♀ | 1 % |
| 2— 4 „ | 11 % ♂ | 12 % ♀ | 11,5 % |
| 4— 6 „ | 15 % ♂ | 25,5 % ♀ | 20 % |
| 6— 8 „ | 29 % ♂ | 24 % ♀ | 26,5 % |
| 8—10 „ | 12 % ♂ | 12 % ♀ | 12 % |
| 10—12 „ | 21 % ♂ | 15 % ♀ | 18 % |
| 12—14 „ | 10 % ♂ | 11,5 % ♀ | 11 %. |

Die Zahlen dieser Tabelle beweisen, daß die größte Zahl der Erkrankungen auf das Alter von 2—8 Jahren entfällt, nämlich 58 %. Mit anderen Worten: Es erschien der jugendliche Organismus in der Periode des intensiven Wachstums besonders gefährdet.

Was nun das klinische Bild der Krankheit im Kindesalter betrifft, so werden in fast allen Fällen des Skorbutes bei Kindern folgende Symptome beobachtet: 1. Foetor ex ore, 2. skorbutische Erkrankung des Zahnfleisches, 3. bedeutende Schmerzhaftigkeit der Röhrenknochen und der Gelenke (besonders der Schienbeine, Schenkel und des Kniegelenks), 4. Blutungen in die Gewebe.

Die Erkrankung des Zahnfleisches und der Foetor ex ore pflegen als erste Anzeichen der Erkrankung nie im Beginn zu fehlen. Das Zahnfleisch erscheint aufgelockert, geschwollen, schmerzhaft, bei Berührung leicht blutend, zyanotisch verfärbt. In schweren Fällen nimmt die Schwellung solche Dimensionen an, daß das Öffnen des Mundes fast unmöglich wird. Bald stellen sich fungöse, schwammige Wucherungen am Zahnfleisch ein, die auf den Gaumen herübergreifen. In anderen gleichermaßen

schweren Fällen gesellt sich zur Schwellung des Zahnfleisches eine zunächst oberflächliche, späterhin in die Tiefe dringende Nekrose. Bei der Ausbreitung dieser Prozesse wird auch die übrige Schleimhaut des Mundes in Mitleidenschaft gezogen, und es kommt fortschreitend zur gangränösen Stomatitis. Diese letztere verläuft in Fällen schwersten Skorbutes äußerst bösartig und geht nicht selten in Noma über. — An unserem Material haben wir ulzeröse Stomatitis in 25 Fällen, das heißt in 13 % beobachtet. Von diesen 13 % kamen 5,2 % zu vollkommener Ausheilung, 7,8 % waren mit schwerem Verlauf des Grundleidens vergesellschaftet und führten zum Tode. Noma beobachteten wir 2mal, was 1,5 % ausmacht. Beide Fälle verliefen tödlich. Die Schmerzhaftigkeit der Röhrenknochen an den unteren Extremitäten sowie die Schwellung und Schmerzhaftigkeit in den Kniegelenken pflegen gleichfalls zu den Früherscheinungen zu gehören. Aber während die Erscheinungen am Zahnfleisch einer Therapie wohl zugänglich sind, wie weiter unten dargetan werden soll, gehört die Schmerzhaftigkeit der Knochen und besonders der Gelenke zu den hartnäckigsten Erscheinungen und pflegt nicht so bald zu weichen. In zahlreichen Fällen erreicht die Schmerzhaftigkeit solche Grade, daß das Kind auf jede, auch die leiseste Berührung mit heftigem Schreien und Abwehrbewegungen reagiert; nicht nur, daß das Kind sich weigert, zu gehen, zu stehen, zu sitzen, sondern auch das Liegen fällt ihm schwer. Die Schmerzen in den Kniegelenken veranlassen ein Hochziehen der Beine, so daß das Kind dauernd gekrümmt daliegt. Eine Erklärung für diese Schmerzen fanden wir an unserem Sektionsmaterial und an den Röntgenaufnahmen. Es erweist sich, daß fast in allen Fällen subperiostale Blutungen auftreten. Die Knochenhaut erscheint in vielen Fällen völlig abgehoben. Die Muskeln sind schlaff und aufgelockert. Die Kniegelenke sind meistens mehr oder weniger deformiert. Die Haut über den Gelenken ist ödematös. Die Gelenke sind äußerst druckempfindlich. Die angeführten Erscheinungen zeichnen sich, wie gesagt, durch große Hartnäckigkeit aus. Ich habe in meiner Beobachtung Kinder, die seit 1920 bis zum gegenwärtigen Augenblick am Skorbut leiden. Die Krankheit verläuft durchaus chronisch; während der Frühjahrsexerzerbationen pflegen die Kranken völlig bettlägerig zu sein und können gar nicht gehen; zum Herbst tritt dann eine Besserung mit Wiederkehr des Gehvermögens ein; doch bleiben die Gelenkschmerzen bestehen. Dr. *Lodygin* vom Physio-chirurgischen Institut Prof. *Polenows* zu St. Petersburg hat mit dankenswerter Freundlichkeit die Fälle an unserer Klinik im Röntgenbilde untersucht, soweit die unteren Extremitäten

befallen waren, und hat folgende Befunde erhoben (dem Kongreß wurden 11 Röntgenaufnahmen vorgeführt, die 8 Skorbutkranke und 3 gesunde gleichaltrige Kinder als Vergleichsobjekt betrafen): die Gelenkenden der Knochen erscheinen atrophisch, besonders die Metaphysen; in der Nähe des Gelenkes sind subperiostale Blutungen wahrnehmbar, und in den Metaphysen sind gleichzeitig teilweise verkalkte Blutergüsse wahrnehmbar. Überall ist eine Verlagerung der Metaphyse wahrzunehmen, in einem Falle (es handelt sich um das 9 Jahre alte Mädchen Schickonetganow Nr. 1723) jedoch sogar um eine pathologische Fraktur des Schenkels in der Nähe der Metaphyse als Folge der Knochenerweichung. Auf allen Röntgenbildern werden Unregelmäßigkeiten in der Wachstumszone beobachtet, die mit großer Wahrscheinlichkeit als Folgen stattgehabter Blutung aufzufassen sind. Diese Beobachtungen sowie die Blutuntersuchungen, die weiter unten zu besprechen sind, lehren uns einerseits die Identität der Barlowschen Krankheit, die bei Kindern bis zum Alter von 2 Jahren beobachtet werden, mit dem Skorbut älterer Kinder und Erwachsener; andererseits geben sie uns ein Bild der Erkrankung des Knochenmarkes im Verlaufe des Skorbutes bei Kindern.

Was nun endlich das vierte Moment — die Blutungen — betrifft, so bilden sie eine häufige Erscheinung, wenngleich sie von uns auch nicht in sämtlichen Fällen beobachtet wurden. Die Blutungen traten bei unseren Fällen meistens an den unteren Extremitäten auf und hielten sich in mäßigen Grenzen. Meistens zeichnen sie sich durch kurze Dauer aus, indem sie an einem Orte verschwinden, um dafür an einem anderen aufzutreten.

Bei der Erörterung des klinischen Bildes des Skorbutes im Kindesalter verdient das Verhalten des Körpergewichtes besondere Aufmerksamkeit. Die skorbutkranken Kinder erscheinen meistens den Gesunden gegenüber untergewichtig. Die physiologische Gewichtszunahme pflegt bei Kindern mit hartnäckigem Skorbut auszubleiben.

Das Blutbild der Skorbutkranken hat gewisse Eigentümlichkeiten aufzuweisen. Die Viskosität des Blutes ist in leichten und mittelschweren Fällen normal; in schweren Fällen schwankt sie zwischen 2,8—3,2 (normal 4,5). Die Gerinnbarkeit des Blutes ist herabgesetzt. Der Hb-Gehalt schwankt zwischen 40 und 90 % (nach Tallquist). Die Menge der roten Blutkörper schwankt gleichfalls in Abhängigkeit vom Zustand der Kranken; in hartnäckigen Fällen sahen wir Erythrozytenzahlen von 3 000 000—3 200 000 im Kubikmillimeter, in einigermaßen leichten Fällen dagegen fanden wir 4 200 000—4 500 000 im Kubik-

millimeter. Der Färbeindex pflegt größer als 1 zu sein. Beständiger ist die Zahl der farblosen Blutkörper. Ihre Zahl betrug 4000—6000 im Kubikmillimeter. Mit zunehmender Genesung pflegt diese Leukopenie zu schwinden. Die leukozytäre Formel erschien uns im folgenden Bilde: polymorph-kernige Neutrophile 60,5 %, Lymphozyten (große und kleine) 34,5 %, Eosinophile 1,5 %, Basophile 1 %, Übergangsformen (Monozyten) 2,5 %. Äußerst interessante Resultate ergab uns das Studium der Arnethschen Formel. Es wurden 25 Fälle daraufhin untersucht; das Ergebnis erhellt aus der hier folgenden Tabelle:

| 1. Kl. | | | 2. Kl. | | | 3. Kl. | | | | 4. Kl. | | | | | 5. Kl. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M | W | T | 2k | 2S | 1k | 3k | 3S | 2k 1S | 1k 2S | 4k | 4S | 3k 1S | 2k 2S | 1k 3S | 3k 2S | 4k 2S.. |
| 7 % | 2 % | 2 % | 2 % | 13 % | 7 % | 5 % | 5 % | 15 % | 15 % | — | — | 11 % | 2 % | 5 % | 9 % | |
| 11 % | | | 22 % | | | 40 % | | | | 18 % | | | | | 9 % | |

Aus dieser Tabelle ersehen wir, daß neben einer unbedeutenden „Verschiebung“ des Arnethschen Bildes „nach links“ (11 % der ersten Klasse an Stelle der normalen 5 %) gleichzeitig auch eine „Verschiebung“ „nach rechts“ statthat, was auf einen gewissen Reizzustand des Knochenmarkes hinweist, was auch durch gelegentliches Auftreten von „*Türkschen Zellen*“ bestätigt wird.

Die Funktion der Niere ist beim Skorbutiker herabgesetzt; wenn auch die „Wasserprobe“ mehr oder weniger normal verläuft, so verweist die Prüfung der Harnkonzentration nach Trockendiät auf bedeutende Herabsetzung und in leichten Fällen mindestens auf Einschränkung der Adaptationsfähigkeit. Dabei hält sich der Blutdruck nach *Riva-Rocci* auf den höheren Normalwerten und erreichte 115 mm systolisch.

Im weiteren führe ich einige Fälle als besonders typisch an.

***Fall 1.*** *A. N.*, ♀, 13 Jahre alt.

a) Wasserprobe:

8 Uhr a. M. getrunken 1200 ccm Wasser.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ausgeschieden um | 9 Uhr v. M. | 420 ccm | Spez. Gew. | 1007 |
| „ „ | 10 „ „ „ | 530 „ | „ „ | 1002 |
| „ „ | 11 „ „ „ | 90 „ | „ „ | 1004 |
| „ „ | 12 „ „ „ | 50 „ | „ „ | 1010 |
| „ „ | 1,30 „ „ „ | 30 „ | „ „ | 1016 |

Im ganzen ausgeschieden 1190 ccm.

b) Konzentrationsprüfung bei Trockendiät:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ausgeschieden um | 9 Uhr v. M. | 65 ccm | Spez. Gew. | 1015 |
| „ „ | 11 „ „ „ | 35 „ | „ „ | 1014 |
| „ „ | 1 „ „ „ | 40 „ | „ „ | 1015 |
| „ „ | 3 „ „ „ | 40 „ | „ „ | 1015 |
| „ „ | 5 „ „ „ | 45 „ | „ „ | 1015 |

Im ganzen ausgeschieden 225 ccm.

*Fall 2. Maria A.*, 12 Jahre alt.

a) Wasserprobe:

Getrunken um 8 Uhr 1200 ccm Wasser.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ausgeschieden um | 9 Uhr v. M. | 350 ccm | Spez. Gew. 1009 |
| „ „ | 10 „ „ „ | 360 „ | „ „ 1000 |
| „ „ | 11 „ „ „ | 420 „ | „ „ 1000 |
| „ „ | 12 „ „ „ | 200 „ | „ „ 1000 |
| „ „ | 1 „ „ „ | 30 „ | „ „ 1004 |

Im ganzen ausgeschieden 1360 ccm.

b) Konzentrationsprüfung bei Trockendiät:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ausgeschieden um | 9 Uhr v. M. | 120 ccm | Spez. Gew. 1014 |
| „ „ | 11 „ „ „ | 30 „ | „ „ 1018 |
| „ „ | 1 „ „ „ | 30 „ | „ „ 1020 |
| „ „ | 3 „ „ „ | 25 „ | „ „ 1022 |
| „ „ | 5 „ „ „ | 30 „ | „ „ 1020 |

Im ganzen ausgeschieden 235 ccm.

Es wurde mehrfach Hämaturie beobachtet, die einen leichten Verlauf nahm, ohne irgendwelchen Hinweis auf degenerative oder entzündliche Vorgänge an den Nieren.

Die Tätigkeit des Verdauungsapparates ist durch einige Besonderheiten ausgezeichnet. Während in leichten und mittelschweren Fällen keine Abweichungen von der Norm auftreten, pflegen sich in schweren und schwersten Fällen Durchfälle mit blutigem, oft äußerst übelriechendem Stuhl einzustellen.

Die Übersicht der Temperaturkurven der Skorbutiker führt zu folgenden Schlußfolgerungen: Unkomplizierter Skorbut, der ohne jede sekundäre Infektion verläuft, gibt keine Temperatursteigerung; doch treten starke Temperaturschwankungen mit hohen Zahlen auf, sobald sich Komplikationen einstellen.

Es kann nicht genügend unterstrichen werden, daß bei skorbutkranken Kindern sich in der Mehrzahl der Fälle Erscheinungen einer konstitutionellen Minderwertigkeit nachweisen lassen: Rachitis (60 %), Anämie (35 %), Hyperplasie der Lymphdrüsen (45 %), in manchen Fällen Mastdarmvorfall (30 %), Incontinentia urinae (5 %). Dieser Umstand sowie die Beobachtungen an der Gewichtskurve und die funktionelle Beeinträchtigung der Nieren lassen in der Konstitution des kindlichen Organismus ein Moment sehen sowohl für das Auftreten des Skorbutes als auch für den Verlauf desselben in der einen oder anderen Form. Nach unserer Anschauung sind Kinder von geschwächter Konstitution der Erkrankungsgefahr mehr ausgesetzt, und der Verlauf der Krankheit ist bei solchen Kindern ausgezeichnet durch eine große Hartnäckigkeit und durch zahlreiche Komplikationen.

Auch die Beobachtung der v. Pirquetschen Tuberkulinreaktion ist von einem gewissen Interesse.

Die Reaktion wurde aus äußeren Gründen nur bei 42 Kran-

ken angewandt; davon reagierten 72 % stark positiv, 15 % schwach positiv, 4 % zweifelhaft und 9 % negativ.

Gleichzeitig nehmen wir keinen Anstand, zu behaupten, daß die Tuberkulose im Kindesalter durch den Skorbut in verhängnisvoller Weise angeregt wird; so erscheinen bronchadenitische Prozesse bei Skorbut viel bösartiger; die Temperatur pflegt stark zu schwanken und sehr hohe Zahlen zu erreichen. Die skorbutkranken Kinder gehen oft an aufflackernder Tuberkulose zugrunde; in einem unserer Fälle führte eine rasch verlaufende Miliartuberkulose zum Tode.

Die Begleiterkrankungen im Verlauf unserer Skorbutfälle verteilen sich wie folgt:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Rachitis | 60 % | Noma | 1,5 % |
| Zahnkaries | 55 % | Lungengangrän | 1,5 % |
| Lymphdrüsenhyperplasie | 45 % | Anasarka | 3,5 % |
| Anämie | 35 % | Tonsillitis ulcerosa | 1 % |
| Verdauungsstörungen | 25 % | Peritonitis tuberc. | 1 % |
| Stomatitis gangraenosa | 13 % | Spondylitis tuberc. | 1 % |
| Pneumonie | 11 % | Scabies | 10 % |
| Pleuritis | 10 % | Otitis media | 6 % |
| Ascites | 5 % | Incontinentia urinae | 5 % |
| Muskelatrophie | 5 % | Prolapsus recti | 3 % |

Von akuten Infektionskrankheiten im Gefolge des Skorbutes beobachteten wir:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Rachendiphtherie | in 2 % | Malaria | in 1 % |
| Scharlach | „ 5 % | Ileotyphus | „ 1 %. |
| Dysenterie | „ 9 % | | |

Der Ausgang der Skorburerkrankungen in den Jahren 1920 bis 1922 ergab folgende Zahlen:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Genesung | 33 % | (von allen Knaben 30 %, | von allen Mädchen 36,5 %) |
| Besserung | 20 % | ( „ „ „ 22 %, | „ „ „ 18,5 %) |
| Ohne Besserung | 22 % | ( „ „ „ 23 %, | „ „ „ 21 %) |
| Komplikationen und Rezidive | 9 % | ( „ „ „ 8 %, | „ „ „ 9 %) |
| Todesfälle | 16 % | ( „ „ „ 17 %, | „ „ „ 15 %) |

Wir möchten hier darauf hinweisen, daß die Krankheit für die Knaben im Mittel verhängnisvoller ist als für die Mädchen, insofern, als die schlimmen Ausgänge „ohne Besserung“ und „Tod“ für sie höhere Zahlen erreichen als für die Mädchen.

Die Besserung pflegt gewöhnlich in den Sommermonaten und im Herbst aufzutreten und verläuft, was das Alter der Kranken betrifft, parallel mit der Häufigkeitsziffer für die Altersklassen. Unsere Zahlen ergeben eine Genesung in nur 53 % aller Fälle; die übrigen 47 % verliefen ungünstig, wobei die Gruppe der Rückfälle (9 %) besondere Beachtung verdient. — Es handelt sich hier um eine Gruppe von Kindern mit geschwächter und minderwertiger Konstitution, die auch die hartnäckigsten Formen von Skorbut aufwies, wobei ich die betreffenden Kinder durch fast volle 3 Jahre beobachten konnte.

Auffallend hoch ist die Zahl der Todesfälle, die in den Jahren 1920—1922 16 % erreichte (30 Todesfälle von 186 Fällen — 17 Knaben und 13 Mädchen).

Die Sterblichkeit betrug im Jahre 1920 17 % (Knaben 13,7 %, Mädchen 14 %), im Jahre 1921 15 % (Knaben 13 %, Mädchen 17 %), im Jahre 1922 22,5 % (Knaben 30 %, Mädchen 15 %). Der ungeheure Prozentsatz der Todesfälle für das Jahr 1922 findet seine Erklärung darin, daß die größte Mehrzahl der Erkrankungen auf die Kinder der Flüchtlinge aus dem Hungergebiet an der Wolga entfällt. Der Organismus dieser Kinder war durch dauernde Unterernährung und Hunger stark geschwächt, und der Skorbut verlief bei ihnen äußerst bösartig. Wie außerordentlich hoch diese Mortalitätsziffer ist, erhellt daraus, daß die Sterblichkeit am Skorbut im Jahre 1913 für ganz Rußland nur 2,1 % betrug; die Todesfälle entfallen auf den Herbst und betreffen vorzugsweise Kranke im vierten bis achten Lebensjahr.

20 Fälle von den 30 Todesfällen gelangten zur Sektion. Diese ergaben neben Skorbut:

| | Anzahl der Fälle | Auf 100 Sektionen entfallen |
|---|---|---|
| Pneumonie tbc. | 6 | 30 % |
| Bronchadenitis tbc. | 6 | 30 % |
| Tuberculosis miliar. | 1 | 5 % |
| Ulcera tuberc. intest. | 3 | 15 % |
| Pneumonia crouposa | 1 | 5 % |
| Gangraena pulmonum | 1 | 5 % |
| Pleuritis (adhuls. pur.) | 6 | 30 % |
| Pericarditis | 3 | 15 % |
| Dilatatio cordis | 3 | 15 % |
| Haematoma pur. subpleurales et subpericardialis | 3 | 15 % |
| Colitis haemorrhagica | 4 | 20 % |
| Haemorrhagia subperiostalis femor. crur. et costar. | 8 | 40 % |
| Enteritis cat. chron. | 5 | 25 % |
| Anaemia. | 3 | 15 % |
| Inanitio | 3 | 15 % |
| Septicopyaemia (Noma) | 2 | 10 % |
| Anasarka | 6 | 30 % |
| Ascites | 2 | 10 % |
| Pharyngitis et Tonsillitis ulc. | 2 | 10 % |
| Hyperplasia et Hyperaemia pankreatis | 1 | 5 % |
| Atrophia musc. femoris et cruris | 5 | 25 % |

Hier sehen wir, wie außerordentlich mannigfaltig die Beteiligung der verschiedenen Organe am Krankheitsbilde ist. Es erscheint also der Skorbutus als eine schwere Intoxikation für den Gesamtorganismus des Kindes.

Die Therapie verfolgte zwei Ziele: Lokalwirkung und Allgemeinwirkung.

Die allgemeine Therapie lief daraus hinaus, den kranken Kindern frisches Gemüse und ungekochte Milch zu bieten. Leider waren die Mittel sehr beschränkt, um hier die nötigen Mengen von Gemüse und Milch zu beschaffen; doch gab diese

Therapie, wo sie angewandt werden konnte, gute Erfolge. Ferner versuchten wir unser Heil in der Proteinkörpertherapie. Im Jahre 1921 wurde auf Vorschlag von Herrn Prof. *Hartje* intramuskulär Antidiphtherieserum eingeführt, und zwar bei einer Gruppe von Kranken täglich je 1 ccm im Laufe von 14 Tagen, bei der anderen Gruppe je 10 ccm dreimal innerhalb von 10 Tagen. Der Erfolg war durchaus negativ in beiden Gruppen. Im Jahre 1922 wurde auf Vorschlag von Herrn Prof. *Fuhrmann* mit intramuskulären Injektionen von Milch begonnen, ausgehend von 2 ccm und bis 5 ccm steigend. Auch diese Therapie gab keinen Erfolg. Im Jahre 1921 erhielten die Kinder Fichtennadelnaufguß nach Vorschlag von *Tobler* in Wien und *Umber* in Berlin; auch hier sahen wir bisher keinen Erfolg

Was nun die Lokalbehandlung betrifft, so kam es uns in erster Linie auf die Erkrankungen der Mundschleimhäute an. Im Anschluß an einen Vortrag auf dem Allrussischen Chirurgenkongreß in Petersburg im Herbst 1922 über günstige Erfolge der Behandlung von Noma mit Cuprum sulfuricum, versuchte der Stationsleiter Prof. *Fuhrmann* auch die Behandlung der Stomatitis scorbutica mit Pinselungen der Schleimhaut mit 1% Lösung von Cupr. sulf. und Mundspülungen mit 1‰ Lösung, bei schwerem Zerfall aber Tamponieren mit 1‰ Lösung. Die Behandlung stützten wir auf die Voraussetzung, daß die Stomatitis nicht durch irgendwelche spezifischen Erreger hervorgerufen werde, sondern durch relatives Virulentwerden saprophytischer Keime. Die Saprophyten aber der menschlichen Umgebung, die besonders auf Korn und Brot vorhanden und mit der Speise stets in den Mund gelangen, erweisen sich dem Cupr. sulf. gegenüber spezifisch empfindlich. Der Erfolg gab unserer Überlegung recht, die Schwellung pflegt rapid abzunehmen, der üble Geruch schwindet, und die ulzerösen Prozesse am Zahnfleisch und an der Schleimhaut der Wangen und der Zunge verheilen rasch.

## *Schlußfolgerungen.*

1. Die Ätiologie des Skorbutes ist im qualitativen Hunger zu suchen, im Sinne eines Mangels am Ergänzungsfaktor C in der Nahrung.
2. Die Konstitution des Kranken ist ein wesentliches Moment sowohl für die Entstehung der Krankheit als auch für die Form von deren Verlauf.
3. Der Skorbut im Kindesalter trägt den Charakter einer schweren Toxikose mit Befallensein zahlreicher Organe

des kindlichen Organismus und in den letzten Jahren mit einer großen Mortalität.

4. Der Skorbut aktiviert beim Kinde eine bereits bestehende Tuberkulose.
5. Die Morphologie des Blutes von Skorbutkranken und das Studium der Röntgenbilder der erkrankten Knochen weist auf eine schwere Erkrankung des Knochenmarkes hin.
6. Bei wiederholten Attacken von Skorbut bleibt der physiologische Zuwachs am Körpergewicht des Kindes aus.
7. Die Nierentätigkeit des skorbutkranken Kindes im Sinne der Konzentration erscheint herabgesetzt.
8. Die Proteinkörpertherapie ist in der Behandlung des Skorbutes machtlos.
9. Es gibt einstweilen keine spezifische Therapie des Skorbuts.
10. Die diätetische Behandlung mit Gemüse und roher Milch, die reich sind am Faktor C, gibt in vielen Fällen gute Resultate.
11. Die Erkrankung der Schleimhäute weicht am besten einer Behandlung mit 1% Lösung von Cuprum sulfuricum und Spülungen mit 1‰ Lösung dieses Mittels.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, dem Stationsleiter, Herrn Prof. *Fuhrmann*, für die mir erwiesene Unterstützung durch Rat und Tat bei vorliegender Arbeit und Herrn Dr. *Lodygin* vom physo-chirurgischen Institut Prof. *Polenows* für die Herstellung der Röntgenbilder an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen.

## *Literaturverzeichnis.*

*Chlopin*, Über die Ergänzungsfaktoren usw. Wratchelnaja Gaz. 1922. (Russisch.) — ***Derselbe***, Wratch. Gaz. 1917. — ***Hard***, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 76. — ***Holst*** und ***Fröhlich***, Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 72 u. 75. — ***Tobler***, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 18. — ***Stepp***, Kl. Wschr. 1922. — ***Hausmann***, Ätiol. u. Ther. d. Skorbutes. (Russisch.)

# Buchbesprechungen.

**L. Szondi,** *Schwachsinn und innere Sekretion.* Abhandlungen aus den Grenzgebieten der inneren Sekretion. H. 1. Budapest 1923.

Die meisten Störungen, die heute auf mangelhafte Funktion des endokrinen Systems zurückgeführt werden, sind polyglandulär bedingt, und so wird für jede Krankheit bzw. für jeden Kranken eine „individuelle Blutdrüsenformel" aufgestellt. Aus dieser ist in schematischer Weise ersichtlich, welche Drüsen normale, welche gesteigerte oder geschwächte Funktion aufweisen. Daraus ergeben sich dann Richtlinien für die Therapie. Hierbei muß allerdings auffallen, mit welcher Sicherheit die Zuordnung einzelner Symptome zu bestimmten Funktionsstörungen einzelner Drüsen vom Verfasser vorgenommen wird. Es wurden zahlreiche Konstitutionstypen aufgestellt, die unter den großen Hauptgruppen der endokrinasthenischen und der endokrin-dysthenischen Konstitution zusammengefaßt werden. Bei dieser Gelegenheit setzt sich der Verfasser auch mit den von *Kretschmer* und *Jaensch* aufgestellten Typen kritisch auseinander. Das Material ist sehr sorgfältig nach allen Richtungen durchgearbeitet und so übersichtlich dargestellt, daß die Forschungen auch für den ihren Wert behalten, der nicht mit allen daraus gezogenen Schlüssen einverstanden sein kann. Etwa ein Drittel aller Schwachsinnigen zeigten Erkrankungen der Blutdrüsen. Unter diesen Krinopathen befanden sich fast keine Menschen mit depressivem Temperament. Der Intellekt der krinopathischen Schwachsinnigen ist minderwertiger als der der Blutdrüsengesunden; doch zeigen sie bessere Leistungen im Lesen, wie überhaupt der gute visuelle Typ unter den Krinopathen häufiger ist. Die gleiche Erkrankung des endokrinen Systems kann sowohl mit normaler Psyche als auch mit Schwachsinn einhergehen, sie ist also nicht die Ursache des Schwachsinns, sondern nur eine seiner Bedingungen. Dieser letzte Satz sollte die Richtlinie für die neuen Abhandlungen aus den Grenzgebieten geben, sie sollten die Grenzen des heute teilweise überschätzten Gebietes nicht noch weiter zu stecken versuchen, sondern diese Grenzen erst einmal da festlegen, wo ein gesichertes wissenschaftliches Fundament vorhanden ist. Dazu ist diese erste Abhandlung ein begrüßenswerter Anfang. *P. Karger.*

**Rößle,** *Wachstum und Altern. II. Pathologischer Teil.* Sonderabdruck aus den Ergebnissen der Allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Lubarsch-Ostertag. XX. Jahrg. II. Abt. Bergmann, München.

Seit dem Kongreß der Gesellschaft für Kinderheilkunde im September 1922 zu Leipzig, wo eine Reihe von Referaten, Einzelergebnissen und Demonstrationen über das Problem des Wachstums vorgetragen wurde, ist eine größere Anzahl von Sonderarbeiten erschienen. Es sei an die Forschungen erinnert, die sich mit den mechanischen Formgestaltungen beschäftigen (*Hofbauer*, *Maaß* usw.), an die zahlreichen mehr oder weniger eindeutigen Versuche und Beobachtungen über den Einfluß der Vitamine auf das Wachstum, an die physikalisch-chemischen Studien über die Zusammenhänge zwischen Wasseransatz und Massenzunahme.

Zwei Arbeiten sind es, die in jüngster Zeit das Ergebnis langjähriger eigener Beobachtungen zusammenfassen, auf die Grenzen von Methodik und Erkenntnis hinweisen. Es ist reizvoll, zu vergleichen, wie *Pfaundler*

und *Rößle* durch morphologische und klinische Beobachtungen zu Anschauungen über allgemein biologische Gesetzmäßigkeiten des Wachstumsproblems gelangen. Beide Autoren stellen in den Vordergrund der Erörterung die Möglichkeit einer Abgrenzung von Wachstum, Alter und Differenzierung, als die wichtigste Fragestellung, die sich dem Kliniker auf Grund von Körpermaßstudien an normalen Kindern und dem Pathologen aus den Forschungen über die Norm (s. *Rößle*, Hypertrophie und Atrophie) ergeben.

Während *Pfaundler* in dem einleitenden Kapitel der III. Auflage des Handbuches der Kinderheilkunde, 1. Band, „Biologisches und allgemein Pathologisches über die frühen Entwicklungsstufen" auf die Unzulänglichkeiten mathematisch-analytischer Wachstumskurven, auf die Unbestimmtheit des jetzt gültigen Wachstumsbegriffes hinweist, die Fehlschlüsse der Ergebnisse aus unklar oder zu weit gefaßten Formeln betont, führt er die Vorgänge des Wachstumsverlaufes und Wachstumsabschlusses auf ganz bestimmte Gesetzmäßigkeiten zurück. „Wachstum fordert und erzeugt Differenzierung, Differenzierung hemmt aber das Wachstum, so wird eine Selbststeuerung des Wachstumsvorganges erkennbar."

Der zweite, pathologische Teil des Werkes von *Rößle*, „Wachstum und Altern", der in ganz umfassender Weise alle bisher bekannten Tatsachen und Deutungen (622 Literaturangaben) zugleich mit einer großen Zahl eigener morphologischer und klinischer Beobachtungen kritisch beleuchtet, behandelt die biologischen Gesetzmäßigkeiten, ferner die allgemeine und spezielle Pathologie des Wachstums. Im Gegensatz zu *Pfaundler* werden hier die Erscheinungen berücksichtigt, wo sich reines Wachstum und reines Altern ohne Differenzierung vollzieht; auch *Rößle* weist auf die schon von *Minot* hervorgehobene Bedeutung der Differenzierung für den Wachstumsabschluß hin. Im Rahmen dieses Werkes, das nicht nur Entwicklungsfortschritte, sondern auch regressive Veränderungen der Lebensvorgänge behandelt, wird Wachstum und Altern so weit wie möglich getrennt und die Differenzierung als beiden Kreisen zugehörig betrachtet. Aus der Fülle der einzelnen Gesichtspunkte, die sich nicht in Kürze wiedergeben lassen, seien nur einige hervorgehoben. Wachstumshemmung oder -schwankung kann im Keimplasma vorbereitet sein, sich erst im späteren Lebensalter auswirken. Wachstumsorgane wie die Schilddrüse, deren „teratogenetischer Terminationspunkt" und morphologische Differenzierung bereits im frühen Fötalleben liegt, gewinnen erst Bedeutung in einem bestimmten Abschnitt. Wir beobachten hier eine „klinische Latenz". Auch sehen wir oft mangelnde Beeinflussung lokaler Entwicklung durch Allgemeinschädigung. Das Milchgebiß wird durch die Rachitis nicht gestört, weil es qualitativ und quantitativ schon zu weit vorgeschritten ist, erst das Dauergebiß wird betroffen. Genauere Kenntnis der Entwicklungsgeschichte der Gewebe würde uns zeigen, daß jede Stufe der Differenzierung ihre eigene Empfindlichkeit hat.

Die innersekretorischen Drüsen haben vor allem Reifungswirkungen, die von den eigentlichen Wachstumsursachen zu trennen sind. Wie *Pfaundler* weist *Rößle* auf die Lücken in der Kenntnis des Wachstums innerer Organe hin.

Es werden ferner die Abwegigkeiten der Entwicklung durch Krankheit, endokrine Störungen, Ernährungsschäden usw. erörtert.

Der spezielle Teil bringt vor allem erschöpfend die krankhaften

Hemmungen des Wachstums. Mit aller Schärfe wird gezeigt, bis zu welchem Grade wir die Arten des Zwergwuchses gegenwärtig voneinander trennen können, wo aber Grenzübergänge liegen, wo willkürliche morphologische Einteilungen versagen müssen. Nur die Gesamtbetrachtung eines Falles berechtigt, ihn einer bestimmten Form unterzuordnen. In 8 kurzen Einzelkapiteln werden die Zwergwuchsarten kritisch besprochen.

Zwei wichtige Gesichtspunkte möchte ich erwähnen, die sich neben vielen anderen aus den zusammenfassenden Arbeiten ergeben.

Wie *Rößle* in einer früheren Abhandlung und auch am Schluß dieses Werkes auf die Bedeutung des ungleichmäßigen partiellen Alterns hinweist, betont *Pfaundler* in der neuen Auflage des Handbuches den Wert der noch vielfach fehlenden Kenntnisse über das partielle Wachstum der Einzelorgane und ihrer wechselseitigen Beziehungen. Auf die Schwierigkeiten dieser Erkenntnis für die Organe machte kürzlich *Salge* wieder aufmerksam; doch zeigen Untersuchungen wie die von *Wimberger*, daß sich vielleicht für das Knochenwachstum strengere Regeln aufstellen lassen. (Röntgenometrische Untersuchungen.)

Das Problem von Wachstum und Entwicklung ist nicht ein morphologisches, chemische und physikalische Beziehungen spielen mit. Die Frage, ob der Wachstumsabschluß durch Erschöpfung der im Keim gegebenen Energie oder durch zunehmende Hemmung (Differenzierung, ungünstigere Bedingungen) hervorgerufen wird, ist ein verwickeltes, allgemein biologisches Problem, das auch unter einfacheren Verhältnissen unbeantwortet bleibt.

So sei als Analogie an einzelne moderne Fermentarbeiten erinnert. Das zuckerspaltende Ferment von Bananenextrakten nimmt anfangs an Wirksamkeit zu, dann ab. Auch hier wird von amerikanischen Autoren die Frage offen gelassen, ob die anfangs vorhandene potentielle Energie aus der Zelle sich erschöpft, oder ob die entstandenen Spaltprodukte den fermentativen Vorgang ungünstig beeinflussen. Die Ursache der Energieabnahme aus der lebenden Einzelzelle läßt sich nicht für jede Phase des Vorganges feststellen und bleibt auch im einfachen Versuch Theorie.

*W. Gottstein.*

# Literaturbericht.

Zusammengestellt von Priv.-Doz. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

## II. Ernährungsphysiologie, Diätetik, Vitamine und Milchkunde.

**The influence of the diet during the preexperimental Period on the susceptibility of Rats to rickets. (Der Einfluß der Ernährungsweise in der Vorversuchsperiode auf die Rachitisempfänglichkeit der Ratten.)** Von *A. Heß, Weinstock, Tolstoi.* Journ. Biol. Chem. 25. S. 731. 1923.

Trotz Verabreichung einer rachitiserzeugenden Kost braucht im Experiment bei den Ratten keine Rachitis aufzutreten. Es zeigte sich, daß hierbei die Ernährungsweise in den ersten vier Lebenswochen der Tiere von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die jungen Tiere sind rachitis-

empfänglich geworden, wenn das Muttertier während der Laktationsperiode nicht entsprechend ernährt wurde. Die Resistenz gegen Rachitis wurde auch durchbrochen, wenn den jungen Tieren nicht genügend Muttermilch zur Verfügung stand. Wahrscheinlich beruht dies darauf, daß durch die eingeschränkte Ernährung die Speicherung des antirachitischen Faktors nicht in entsprechenden Mengen erfolgen kann. Vielleicht spielt auch beim Kinde die Ernährungsweise in den ersten Lebenswochen eine bedeutende Rolle, ob bei ihm sich Rachitis entwickeln wird oder nicht.

*Schiff.*

**The Influence of Nutrition during the preexperimental period of the Development of Rickets in Rats. (Der Einfluß der Ernährung im Stadium des Vorversuches für die Entwicklung der Rachitis bei Ratten.)** Von *A. F. Heß, Weinstock* und *Tolstoi*. Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med. Bd. 20. 1923. S. 371.

Ob bei einer rachitiserzeugenden Nahrung Rachitis zur Entwicklung kommt, ist auch vom Rattenstamm abhängig. Es gibt rachitisresistente Tiere. Bei diesen finden sich die höchsten anorganischen Phosphorwerte im Blute. Diese Resistenz gegen Rachitis steht im engsten Zusammenhang mit der Art der Ernährung. Zirka am 10. Lebenstag nehmen die jungen Ratten außer der Muttermilch auch fremde Nahrung zu sich. Die Art dieser Nahrung ist dann für die Empfänglichkeit der Tiere gegen Rachitis bestimmend. Der Versuch zeigte, daß Besonderheiten der Muttermilch hierbei keine Rolle spielen. Wenn z. B. das Muttertier während der Laktationsperiode Lebertran zugeführt bekommt, so werden die jungen Tiere unter den bekannten Bedingungen trotzdem rachitisch. Eine Rachitisprophylaxe durch die Muttermilch ist also nicht möglich.

*Schiff.*

**Nasal Sinusitis produced by diets defficient in fat soluble A-Vitamin. (Nebenhöhlenerkrankung, hervorgerufen durch A-vitaminarme Nahrung.)** Von *A. L. Daniels* und *M. E. Armstrong*. The Journ. of the am. ass. Vol. 58. S. 828. 1923.

Es wurde die Beobachtung gemacht, daß bei Tieren, die bei A-vitaminarmer Ernährung eine Xerophthalmie bekamen, sich häufig in den Nebenhöhlen wie auch im Processus mastoideus eine eitrige Entzündung entwickelte. Das A-Vitamin scheint also für die Immunität gegen pyogene Infekte von Belang zu sein. Der Zusammenbruch der A-vitaminarm ernährten Tiere ist nur die Folge der Infektion und ist nicht direkt auf den A-Mangel in der Nahrung zu beziehen. Bei vorgeschrittener Infektion ist auch die Zufuhr von A-Faktor gänzlich unwirksam. Tiere, die kalkarm ernährt worden sind, erkranken nicht unter den erwähnten Symptomen. Für die herabgesetzte Resistenz rachitischer Kinder ist also nicht die Störung des Kalkstoffwechsels, sondern der Mangel an A-Vitamin verantwortlich. *Schiff.*

**Keratomalazie bei einem sonst gesunden Brustkinde.** Von *F. Jendralski*. Klin. Mbl. f. Augenheilk. Bd. 71. 1923. S. 28.

Ein zwei Monate altes Kind zeigt rechts ausgesprochene Xerosis conjunctivae, links außerdem malazischen Zerfall des unteren äußeren Quadranten der Hornhaut. Das Kind hat *nur* Brustnahrung bekommen und

war bis dahin ganz gesund gewesen. Es ließ sich nur feststellen, daß die Brustnahrung infolge mangelhafter Ernährung der Mutter nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ, besonders was die Ergänzungsnährstoffe angeht, unzureichend war. Leider gestattete der Befund an den Augen nicht, den Einfluß einer geeigneten Ernährung nur der Mutter auf das Gedeihen des Säuglings bzw. den Ablauf des Augenleidens abzuwarten, sondern es mußte auch sofort das Kind durch geeignete Kost hochgebracht werden. Der Erfolg blieb auch nicht aus. *J.* hält den Fall für ein typisches Zeichen der überaus traurigen Wirtschaftsverhältnisse, in der sich ein großer Teil unseres Volkes befindet.

*Werner Bab*-Berlin.

**Pathologic effects of lack of vitamin A and of antirachitic vitamin. (Pathologische Wirkungen von Mangel an A und antirachitischem Vitamin.)** Von *E. V. Mc Collum.* Journ. amer. med. ass. Bd. 81. S. 894. 1923.

Man glaubte früher, daß das Fett in der Nahrung nur als Energiespender eine Bedeutung hat. Erst in den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß das Wirksame nicht das Fettmolekül, auch nicht die Fettsäuren oder das Glyzerin ist, ferner daß auch nicht der Lipoidkomplex hierbei in Betracht kommt, sondern daß es sich um die Wirkung des fettlöslichen Vitamins handelt. Von den Ausfallserscheinungen, die durch A-Mangel entstehen, ist die Keratomalazie zu erwähnen. *Mori* zeigte im Laboratorium des Verf., daß bei A-Mangel zunächst die Tränenproduktion aufhört. Das histologische Bild zeigt in diesen Fällen die Tränendrüsen im Stadium der Ruhe. Das Sistieren der Tränenproduktion führt zu einer Austrocknung und starken Bakterienbesiedlung der Konjunktiva. Starke Leukozyteneinwanderung als Zeichen entzündlicher Vorgänge tritt in Erscheinung. Es kommt zu einer Verhornung der äußeren Schicht der Kornea. Später treten Ulzera auf, die zur Perferation führen können. Veranlaßt durch die Beobachtung, daß Kinder, die an Xerophthalmie leiden, eine auffallend trockene Mundhöhle haben, hatte *Mori* auch die Speicheldrüsen von Ratten, die A-vitaminfrei ernährt wurden, untersucht. Im histologischen Bilde konnte entsprechend der klinischen Beobachtung keine Zeichen von Drüsentätigkeit gefunden werden.

Verf. verweist ferner auf die Bedeutung des X-Faktors und auf die antirachitische Wirkung des A-Vitamins. Für das Knochenwachstum spielt der Kalk- und Phosphorgehalt eine wesentliche Rolle. Zuviel Kalk und wenig Phosphor oder die umgekehrte Relation führt zu einer Störung der Knochenentwicklung. Es ist möglich, zwei Typen von Rachitis experimentell zu erzeugen, je nachdem ob mit der Nahrung wenig Kalk oder wenig Phosphor zugeführt wurde.

Wenn Lebertran oxydiert wird, so verliert er seine Wirksamkeit gegen die Xerophthalmie; seine antirachitische Wirkung bleibt aber erhalten. Der Lebertran muß also zwei verschiedene Vitamine enthalten.

*Schiff.*

**Existenz of a hitherto unknown Dietary factor essential for reproduction. (Die Existenz eines bisher unbekannten Nahrungsbestandteiles, das für die Fortpflanzung von Bedeutung ist.)** Von *H. M. Ewans* und *K. S. Bishop.* Journ. of amer. med. ass. Vol. 81. 1923. S. 889.

Werden weibliche Ratten mit einer künstlichen Nahrung, bestehend aus Fett, Eiweiß, Kohlehydraten und B-Vitamin, gefüttert, so bleiben die Tiere gesund und entwickeln sich auch gut. In gewissen Jahreszeiten ist bei den so gefütterten Ratten eine Sterilität zu beobachten gewesen. Die Verfasser haben dies mit der Art der Ernährung in Zusammenhang gebracht und zeigten, daß diese Sterilität zu beheben ist, wenn man die Ernährung ändert. In manchen Fällen hat sich der Zitronensaft als wirksam erwiesen; in anderen Fällen aber versagte er. Stets war ein Erfolg bei Verabreichung von frischen Salatblättern zu verzeichnen gewesen. Die Verf. glauben ein neues Vitamin gefunden zu haben, das gegen die Sterilität wirksam ist, und bezeichnen dies als den X- oder den Antisterilitätsfaktor. Ihre Versuche ergaben, daß der X-Faktor mit der größten Wahrscheinlichkeit insbesondere für die Festigkeit des Plazentarendothels von Bedeutung ist. Um dieses Vitamin näher zu charakterisieren, sind noch weitere Versuche ausgeführt worden. Sie vermehrten den Eiweißgehalt der Nahrung durch Zusatz verschiedener Proteine. Kasein, Laktalbumin, Hefeeiweiß wie auch die Aminosäure Zystin kamen zur Anwendung. Doch alle gänzlich ohne Erfolg. Auch gelang es nicht, durch Zufuhr von A-Vitamin (Butter) die Nahrung zu komplettieren. Erst als Lebertran angewandt wurde, wurde die Sterilität behoben. Die wirksame Substanz ist ferner in allen Zerealien enthalten, während Milch sie nicht enthält. Schließlich wurde der X-Faktor auch in Eigelb wie auch im Fleisch nachgewiesen. Er ist durch Äther oder durch Alkohol extrahierbar. *Schiff.*

**On the Mode of Action of Vitamins. (Über die Wirkungsweise der Vitamine.)** Von *W. Cramer*. The Lancet. 26. Mai 1923.

Verf. berichtet über anatomische Veränderungen des Verdauungstraktus vitaminarm ernährter Tiere. Die Unversehrtheit der Darmfunktion ist abhängig von den Vitaminen, die als „Nahrungshormone" bezeichnet werden. Dem Vitamin B wird ein Einfluß auf das lymphoide Gewebe, dem Vitamin A auf die Darmschleimhaut zugeschrieben. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß den Vitaminen bzw. Nahrungshormonen eine pharmakologische Wirkung zukommt, die in der von anderen Autoren beobachteten Wirkung der Hefe eine Bestätigung findet. Letztere soll in gewissen Fällen von Enteritis einen heilenden Einfluß ausüben.

*Robert Cahn.*

**A critique of the Pirquet feeding system. (Kritik des Pirquetschen Ernährungssystems.)** Von *H. K. Faber*. Americ. Journ. of Dis. of Child. Vol. 25. Nr. 5. S. 339. 1923.

Praxis und Theorie sprechen gegen die allgemeine Brauchbarkeit des Pirquetschen Ernährungssystems. Die Sitzhöhe kann nicht genau genug bestimmt werden, und bereits geringe Fehler können bei der Berechnung der Nahrungsmenge grobe Irrtümer veranlassen. Die Folgerung, daß Sitzhöhe und Nahrungsbedarf in einem engen Verhältnis zueinander stehen, beruht auf einer falschen Voraussetzung. Für Amerika bietet die Einführung des Nemsystems keine Vorzüge. *Schiff.*

## III. Physikalische Diagnostik und Therapie, Strahlenkunde.

**The treatment of vascular nevi with radium. (Die Behandlung des Naevus mit Radium.)** Von *R. H. Rulison* und *S. Mc Leanan*. Americ. Journ. of Dis. of Child. Vol. 25. 1923. S. 359.

Die Vorzüge der Radiumbehandlung sind, daß sie schmerzlos ist, und daß der Naevus, ohne die Haut zu schädigen, beseitigt werden kann. Weitere Vorzüge sind die rasche Heilung von Ulzerationen und Hämorrhagien und die Möglichkeit, die Narbenbildung weitgehend zu vermeiden.
*Schiff.*

**A Study of hilum grand enlargement in a group of tuberculous Children. (Untersuchungen über die Vergrößerung der Hilusdrüsen bei tuberkulösen Kindern.)** Von *E. Dyer Anderson.* Vol. 81. Nr. 14. S. 1191. The Journ. of Am. Med. Associat.

Das Zeichen von d'Espine ist kein Frühsymptom der Hilustuberkulose. Es hat keinen größeren diagnostischen Wert als die anderen ähnlichen Symptome. Am meisten beweisend für eine Schwellung der Hilusdrüsen ist die Dämpfung im Inter-Skapularraum. Im allgemeinen ist zu sagen, daß alle physikalischen Untersuchungsmethoden, die angegeben wurden, eine Schwellung der Hilusdrüsen festzustellen, nicht als zuverlässig angesehen werden können. *Schiff.*

**Die Behandlung des Keuchhustens mit künstlicher Höhensonne.** Von *Ferdinand Schotten.* Dtsch. med. Woch. 1923. S. 1157.

Die Anfälle wurden in 10 Fällen durch wenige Bestrahlungen vermindert und gemildert. *Kochmann.*

## IV. Physiologie und Pathologie des Neugeborenen und Säuglings.

**Oxygen Therapie in premature babies with anoxemia. (Sauerstofftherapie bei frühgeborenen Kindern mit Anoxämie.)** Von *Bakwin.* Amer. Journ. of Dis. fr. Child. Vol. 25. 1923. 157.

Verf. empfiehlt die Sauerstoffinhalation zur Behandlung der zyanotischen Frühgeburten. Er verwendet hierzu Katheter aus Gummi, die durch die Nase in die Mundhöhle geführt werden, oder der Sauerstoff wird durch ein Gummimundstück direkt in den Mund geleitet. Bei dieser Behandlung verschwindet bald die Zyanose, und die Sauerstoffbindung des venösen Blutes erreicht normale bzw. annähernd normale Werte. *Schiff.*

**The basal metabolism of prematurity. (Der Grundumsatz bei Frühgeburten.)** Von *Talbot, Warren, Sisson, Moriarty* und *Dalrymple.* Amer. Journ. of Disease fr. Child. Bd. 26. 1923. S. 29.

Bei 21 Frühgeburten, meist unter 2000 Körpergewicht, wurde der Grundumsatz untersucht. In den meisten Fällen Frauenmilchnahrung. Die Versuche ergaben, daß bei diesen Kindern die Wärmebildung pro Tag oder auf die Einheit der Körperoberfläche bezogen sehr niedrig ist. Sie produzieren wesentlich weniger Wärme als ausgetragene Kinder; sie sind also gegen Wärmeverlust ganz besonders zu schützen. Der niedrige Grundumsatz besteht fast bis zu Ende des 3. Lebensmonates. *Schiff.*

**Care of the Newborn in the first weeks of life. (Behandlung der Neugeborenen in den ersten Lebenswochen.)** Von *E. J. Huenekens.* Journ. o. Amer. med. Ass. Bd. 81. 1923. S. 624.

In den ersten vier Lebenstagen, wenn das Kind von der Mutter noch nicht genügend Milch erhalten sollte, muß für reichliche Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden. Geschieht dies nicht, so kommt es zum Dehydratations-

fieber. Von den kongenitalen Mißbildungen empfiehlt der Verf. Klumpfüße so bald wie nur möglich nach der Geburt zu behandeln. Auch die Gaumenspalte und die Hasenscharte sollten schon am 10. Lebenstage operiert werden. Bei der *Erb*schen Paralyse wird der Vorschlag gemacht, gleich nach der Geburt einen Fixationsverband in der Weise anzulegen, daß der Oberarm zum Körper, der Vorderarm zum Humerus in eine rechtwinklige Stellung kommt. Bei Verdacht auf Pemphigus neonatarum muß das Kind wegen der großen Ansteckunsggefahr von der Säuglingsstation sofort entfernt werden. *Er. Schiff.*

**Transfusion through the umbilical vein in hemorrhage of the New-born. (Bluttransfusion durch die Nabelvene bei Hämorrhagien neugeborener Kinder.)** Von *B. Sidbury.* Amer. Journ. Dis. Childr. Bd. 25. S. 290. 1923.

Verf. bespricht zunächst die Ätiologie und gibt an, daß bei den hämorrhagischen Erkrankungen neugeborener Kinder folgende Momente in Betracht kommen:

1. Anomalien der Blutgerinnung,
2. in 2—6 % der Fälle Lues,
3. Infekte überhaupt,
4. Asphyxie und
5. Traumen bei schwerer Geburt.

Es wird darauf hingewiesen, daß die Mortalität bei diesen Kindern 35—87 % beträgt, während es dem Verf. gelungen ist, die Sterblichkeit bei Anwendung von Bluttransfusionen auf 8 % herunterzudrücken. Die Transfusion erfolgte durch die Nabelvene. Bis das Blut herbeigeschafft werden konnte, wurde der Nabelstumpf mit einer sterilen Borsäurelösung feucht gehalten, dann eine Rekordkanüle in die Nabelvene gebunden und durch diese ca. 100 ccm Normalblut transfundiert. Durch die Transfusion wird die Blutung zum Stillstand gebracht, ferner das verlorengegangene Blut ersetzt und schließlich durch Zufuhr von Komplement und Antikörper die Immunität des Kindes gehoben. *Er. Schiff.*

**The Leukozyte Count in the New-born with dehydration fever. (Der Leukozytengehalt des Blutes bei Neugeborenen mit transitorischem Fieber.)** Von *H. Bakwin* und *R. M. Morris.* Amer. Journ. of Dis. fr. Child. Vol. 26. S. 23. 1923.

Fragestellung: Besteht beim transitorischen Fieber eine Leukozytose oder nicht? Refraktometrische Untersuchungen ergaben, daß beim transitorischen Fieber des Neugeborenen eine Bluteindickung auftritt. Wird Wasser dem Kinde per os verabreicht, so nimmt der Wassergehalt des Blutes zu, und binnen 30—90 Minuten fällt die Temperatur zu normalen Werten. Die Untersuchungen der Verfasser ergaben, daß während des transitorischen Fiebers die Leukozytenzahl keine Besonderheiten aufweist. Die täglichen Schwankungen sind dieselben wie bei den Kindern, bei welchen es nicht zu Temperatursteigerungen gekommen ist. Das Sinken der Leukozytenzahl in den ersten Lebenstagen hat mit der Änderung der Blutkonzentration nichts zu tun. *Schiff.*

**Spasmophilie beim Brustkinde.** Von *G. Weyl.* Dtsch. med. Woch. 1923. S. 1090.

Das Vorkommen von Spasmophilie beim Brustkinde sah Verf. bei einer fleißig stillenden Bevölkerung relativ häufig. *Kochmann.*

**Treatment of Pylorospam in infants. (Behandlung des Pylorospasmus beim Kinde.)** Von *C. G. Grulee.* Journ. Amer. med. Ass. 78. Nr. 16. 1922.

Verf. wendet sich gegen die therapeutische Anwendung der Breinahrung, weil er meint, daß diese jungen Säuglingen schwer beizubringen ist, und ferner, weil er bei konzentrierter Kost häufig Fieber und „Chock" auftreten sah. Er behandelt den Pylorospasmus in der Weise, daß er vor der Nahrungsverabreichung zunächst eine Magenspülung vornimmt und dann dem Kinde subkutan Atropin injiziert. Eine Viertelstunde nach der Injektion wird die Nahrung (Eiweißmilch mit Dextrinmaltose) verabreicht. Bei Brustkindern bleibt er bei der Frauenmilchnahrung. Bei dieser Therapie soll das Erbrechen in 2—3 Tagen aufhören. Immerhin muß die Behandlung 2—3 Wochen fortgesetzt werden. *Schiff.*

**Acute Bacillus Coli Infection of the Gastro-intestinal Tract. (Akute Bazillus-Koli-Infektion des Magen-Darm-Traktus.)** Von *R. Jewesbury.* The Lancet. 21. Juni 1923.

Kasuistik eines Falles. Die Mutter des Kindes hatte eine Koliinfektion der Harnwege, die gegen Ende der Schwangerschaft zwei Fieberattacken hervorgerufen hatte. Das Kind erkrankte drei Tage nach der Geburt mit einer Ernährungsstörung. Stühle und Erbrochenes enthielten reichlich Kolibazillen. Im Urin wurden nach 18 Tagen ebenfalls Kolibazillen (kein Eiter) gefunden. Das Krankheitsbild war sehr bedrohlich, sehr zögernde Rekonvaleszenz. Die Infektion geschah nach Ansicht des Verfassers durch Verschlucken von Urin und Lochien während der Geburt. Es wird empfohlen, bei bestehender Koliinfektion der Mutter den Mund des Kindes sofort nach der Geburt mit desinfizierenden Lösungen zu behandeln.

*Robert Cahn.*

**Reflexes of the new-born. (Reflexe beim Neugeborenen.)** Von *F. de Angelis.* Amer. Journ. Dis. Child. Bd. 26. S. 211. 1923.

Alle Haut- und Sehnenreflexe sind bereits beim neugeborenen Kinde vorhanden. Fehlt einer, so zeigt das auf eine Störung des Nervensystems hin. *Schiff.*

**Über einen tonischen Lagereflex beim älteren Säugling.** Von *Dr. Arnold Landau.* (Kinderasyl der Stadt Berlin.) Klin. Woch. Nr. 27.

Verf. teilt folgende Beobachtungen mit: Wird ein auf dem Bauche liegender Säugling in die Höhe gehoben und nur an der oberen Thoraxpartie unterstützt, so hebt der Säugling Kopf und Becken nach oben, sein Rumpf macht einen nach oben offenen Bogen. Das dauert 1 bis 2 Minuten; dann sinkt beides zusammen herab. Wird der Kopf passiv heruntergedrückt, so sinkt gleichzeitig auch das Becken. Dieser Reflex tritt nicht auf vor der 7. Lebenswoche und nicht mehr nach dem 5. Lebensquartal. Er wird häufig auch bei den sogen. tonusschwachen Rachitikern angetroffen. Verf. hält den ersten Teil des Reflexes, das Erheben des Kopfes, für einen Labyrinthstellreflex im Sinne *R. Magnus;* den zweiten Teil, das Heben des Beckens, für eine Mitbewegung unter dem Einfluß von Halsstellreflexen. Diese Reflexe sind von besonderer Bedeutung für die Entwicklung der statischen Fähigkeiten und zeigen, daß die tonische Leistungsfähigkeit der Muskulatur oft erstaunlich höher ist, als der klinische Eindruck von dem Tonus erwarten ließ. *Bayer.*

**Über den Zusammenhang der Gewichtszunahme der Brustkinder mit der Reaktion ihrer Stühle.** Von *E. Hainiß*. Med. Klin. 1923. S. 1258.

Schlecht gedeihende Brustkinder sollen, wenn die Nahrungsmenge suffizient ist, Stühle von weniger saurer Reaktion haben als normal gedeihende. Die Gewichtszunahme soll durchaus mit der wahren Azidität des Stuhles parallel gehen und bei $P_H = 5$ bis 6 optimal sein. Als Ursache wird eine konstitutionelle Störung des Verdauungsablaufs bei den schlecht gedeihenden Brustkindern angenommen. Therapeutisch erwies sich saure Magermilch als wirksam, sowohl auf die Gewichtskurve als auf die Reaktion der Stühle. *Kochmann.*

## V. Physiologie und Pathologie des älteren Kindes.

## VI. Infektionskrankheiten, Bakteriologie und Serologie.

**A bacteriologic Study of acute Diarrheas in young Children. (Bakteriologische Untersuchungen über die akuten Durchfälle des Kindes.)** Von *Martha Wollstein*. Amer. Journ. Dis. of Childr. Bd. 25. S. 310. 1923.

In 86 Fällen wurden 130 bakteriologische Untersuchungen ausgeführt. In 10 Fällen wurde die Darmflora nach dem Tode des Kindes untersucht. Das Alter der untersuchten Kinder betrug 6 Wochen bis 4 Jahre. 68 Kinder waren weniger als 1 Jahr alt und 3 über 3 Jahre alt. Die Stuhlproben wurden direkt von der Dickdarmschleimhaut entnommen, auf Endo verimpft und differenziert. In 20 Fällen sind Dysenteriebazillen gezüchtet worden, und zwar 3 mal Shiga, 5 mal Flexner und 12 mal der Typus Mount-Dessert. In diesen letzteren Fällen enthielten die Stühle niemals Blut. Die Mortalität betrug im Durchschnitt 50 % bei den an Dysenterie erkrankten Kindern. Bei den 20 Dysenteriefällen wurde spezifisches Serum in 17 Fällen angewandt. 7 Kinder sind gesund geworden, 6 starben, und 3 Fälle wurden vom Krankenhaus gebessert entlassen. Das Serum (4 mal 20 ccm) wurde meist intramuskulär eingespritzt. Eine gleich merkbare Wendung des Krankheitsbildes konnte nach der Serumeinspritzung nicht beobachtet werden. Die Fälle, die nicht mit Serum behandelt wurden, verliefen tödlich bis auf einen Fall. Die Serumwirkung scheint um so günstiger zu sein, je früher sie bei der Erkrankung angewendet wird. In 3 Fällen, die wegen Brechdurchfall in die Klinik kamen, ergab die bakteriologische Untersuchung in 2 Fällen Typhus und in einem Falle Paratyphusbazillen als Erreger der Erkrankung. Die richtige Diagnose wäre in diesen Fällen ohne bakteriologische Untersuchung nicht möglich gewesen.

*Er. Schiff.*

**Nota sulla dissenteria amebica nell' infanzia. (Über Amöbenruhr in der Kindheit.)** Von *S. Maggiore*-Palermo. La Pediatria. 1923. S. 915.

Die Amöbenruhr hat in der Gegend von Palermo im Anschluß an den Krieg endemischen Charakter angenommen, ist aber nicht übermäßig verbreitet. Wahrscheinlich trägt der Krieg die Schuld an der Ausbreitung.

Verf. bringt die Krankengeschichten von 7 Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 4 Jahren. Die Ansteckung war meist durch Bazillenträger in der Umgebung entstanden. Sämtliche Kinder (eins davon an der Brust) waren vor ihrer Aufnahme in die Klinik sehr heruntergekommen. Sie hatten bis zu 24 schleimig-blutige Stühle in 24 Stunden mit Tenesmen,

waren sehr abgemagert; die Säuglinge zeigten rote trockene Mundhöhle, Mikropolyadenie. Häufig fand sich Ödem des ganzen Korpus oder eines Teiles. Das Blutbild zeigte geringe Senkung des Hb., mäßige Vermehrung der weißen Blutkörperchen mit rel. viel Polynukleären. Der Verlauf unterschied sich nicht wesentlich von dem einer Bazillenruhr. Die Diagnose konnte nur bakteriologisch aus den Stühlen gestellt werden. *K. Mosse.*

**Sul terreni di Pergola per la diagnosi batteriologica della difterite. (Über Nährböden von Pergola für die bakteriologische Diagnose der Diphtherie.)** Von *T. Nigro.* Genua Riv. Clin. Ped. 1923. S. 425.

Es wurden verschiedene von *Pergola* angegebene Nährböden auf ihre Brauchbarkeit für die Kultur der Di.-Bac. untersucht. Für den besten Nährboden für die bakteriologische Diagnose der Di. hält Verf. den aus Ei-Serum (normales Blutserum 100, Kaliumtellurit 0,02, ein Eigelb). Er übt eine stark hemmende Wirkung auf alle anderen Bakterienarten aus, und erhöht, im Vergleich mit anderen Nährböden, die Zahl der positiven Di.-Fälle. *K. Mosse.*

**Ulcerative Stomatitis and its treatment by the intravenous injection of arsenic. (Die Behandlung der ulzerierenden Stomatitis mit intravenöser Arseninjektion.)** Von *C. A. Morgan.* Am. Journ. of Disease o. Child. Vol. 25. S. 354. 1923.

Die Ursache der suppurativen Gingivitis ist die gesunkene Resistenz und nicht entsprechende Mundpflege. Diese Form der Stomatitis zeigt eine Häufung in den kalten Monaten. Auslösende Ursache ist die Infektion mit Vincent-Mikroben. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß die fusiformen Bazillen wie auch die Spirillen pleomorphe Formen ein und desselben Mikroorganismus sind. Die Übertragung kann z. B. durch Eßgeschirre mit Leichtigkeit erfolgen. Die Krankheit beginnt plötzlich; ganz besonders gefährdet sind unterernährte, in ihrer Resistenz geschädigte Kinder. Stets beginnt die Erkrankung mit Appetitlosigkeit, Foetor ex ore und leichten Temperatursteigerungen. Das Zahnfleisch ist tiefrot, aufgelockert und zeigt eine besondere Neigung zu Blutungen. Nekrotische Prozesse kommen öfter vor. Dieselben Vorgänge sind häufig auch an der Zungen- und Wangenschleimhaut zu beobachten. Die regionären Lymphdrüsen sind geschwollen. Zur Behandlung wird die Bowman-Lösung empfohlen (Kalium-Arsenat 12 ccm, Vini ipecac. 12 ccm, Glyzerin 8 ccm). 25 1—2 jährige Kinder wurden behandelt. In 8 Fällen wurde neben der Lokalbehandlung mit der Bowmanschen Lösung intravenös Arsen gespritzt (Neoarsphenamin). Die Heilung erfolgte ca. in 5 Tagen. In 17 Fällen hat Verf. nur die intravenöse Therapie angewandt. Auch hier erfolgte die Heilung nach 5 Tagen. *Schiff.*

**Osservatione sugli effetti della vaccinazione jenneriana sull' accrescimento del lattante. (Über den Einfluß der Jennerschen Vakzination auf die Entwicklung von Säuglingen.)** Von *G. B. Allaria* und *A. F. Canelli*-Turin. Riv. Clin. Ped. 1923. S. 531.

Verf. studierten die Störungen, die durch die Kuhpockenvakzination hervorgerufen werden, und kommen zu dem Schluß, daß der Impfung nach Vollendung des ersten Lebensjahres gegenüber einer früheren Impfung der Vorzug zu geben ist. *K. Mosse.*

**Congenital Malaria. (Kongenitale Malaria.)** Von *R. B. Forbes*. Amer. Journ. Dis. Child. Bd. 25. S. 130. 1923.

Bei einem 7 Wochen alten Kinde, das wegen Fiebers und Unruhe ins Krankenhaus gebracht wurde, konnten in großer Zahl Quartana-Parasiten im Blute nachgewiesen werden. Derselbe Befund wurde auch bei der Mutter erhoben, die an latenter Malaria litt. Sie war aus Griechenland eingewandert und ist dort 7 Jahre vorher an Malaria erkrankt gewesen. Der Befund von Malaria-Parasiten bei der Mutter wie auch der Umstand, daß in Ost-Colorado Anopheles nicht vorkommt, legte die Vermutung nahe, daß es sich bei dem Kinde um eine angeborene Malariaerkrankung handelt. Ähnliche Beobachtungen aus der Literatur zeigen, daß in diesen Fällen beim neugeborenen Kinde die Malaria einige Zeit latent sein kann und erst mehrere Wochen nach der Geburt klinisch in Erscheinung tritt. *Schiff.*

**Su due casi d'infezione associata leishmaniosi interna militeuse. (Über zwei Fälle von gleichzeitiger Infektion mit Leishmaniosa und Maltafieber.)** Kasuistik. *K. Mosse.*

**La reazione di Brahmachari nella diagnosi della leishmaniosi infantile. (Die Brahmacharische Reaktion bei der kindlichen Leishmaniose.)** Von *I. Nasso*. La Pediatria. 1923. S. 225.

Die Reaktion erwies sich als absolut unbrauchbar. *K. Mosse.*

**Comportamento del sangue e degli organi emopoetici nella leishmaniosi sotto l'influenza della terapia. (Verhalten des Bluts und der blutbildenden Organe bei der Leishmaniose unter dem Einfluß der Therapie.)** Von *M. Mallardi*-Neapel. La Pediatria. 1923. S. 230.

Bei der Untersuchung des zirkulierenden Blutes fanden sich fast konstant die drei Hauptcharakteristika der Leishmaniose: Leukopenie, Lymphozytose, Oligochromie; letztere kann manchmal fehlen. Eosinopenie fand sich nicht regelmäßig. Häufiges Vorkommen von Jugendformen.

Nach 14 tägiger Behandlung fand sich: Vermehrung des Hämoglobins, Verminderung der Leukopenie und eine starke Verminderung der Jugendformen. Diese Besserung setzt sich bis zur völligen Heilung fort, mit der zugleich normale Werte erreicht werden.

Bei den Kindern hingegen, besonders bei Säuglingen, bei denen nach den ersten 5—6 Injektionen die Lymphopenie fortbestand, was mit einem Schlechtwerden des klinischen Bildes einherging, änderte auch weitere Anwendung von Tartarus stibiatus den Zustand und das Blutbild nicht.

Auch das Knochenmark und die Milz nehmen unter der Therapie bald wieder normale Beschaffenheit an. *K. Mosse.*

**Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des Icterus simplex (catarrhalis) von Icterus syphiliticus.** Von *Erich Klopstock*. Med. Klin. 1923. S. 1156.

Da die Wassermannreaktion bei bestehendem Ikterus nicht zuverlässig ist, muß eine andere differentialdiagnostische Methode begrüßt werden. Als solche hat sich dem Verf. die Blutkörperchensenkungsreaktion erwiesen. *Kochmann.*

**Sul valore diagnostico della cuti- ed intradermoreazione nell' eredolue. (Über den diagnostischen Wert der Cuti- und Intradermoreaktion bei**

**der Lues cong.)** Von *S. de Villa* und *A. Ronchi*-Rom. Pediatrica 1923. S. 938.

Die Verf. machten Versuche mit zwei Spirochätenpräparaten Pallidina und Luetina. Beide Mittel gaben bei Gesunden keine Reaktion. Bei luetischen Kindern gab Pallidina in 5 von 36 Fällen, Luetina in 35 von 79 Fällen positive Reaktion. *K. Mosse.*

**Sifilide e gravidanza gemellare. (Lues und Zwillingsschwangerschaft.)** Von *C. Sallo*-Neapel. La Pediatria. 1923. S. 599.

Unter 586 einmaligen Zwillingsschwangerschaften waren die Eltern 127 mal, unter 91 zweimaligen Zwillingsschwangerschaften 20 mal, unter 11 dreimaligen 1 mal und unter 2 viermaligen Zwillingsschwangerschaften keinmal luetisch. *K. Mosse.*

**Behandlung der Luescongenita mit neuem Sulfoxylsalvarsan.** Von *Kuntze* und *Roettig.* Dtsch. med. Woch. 1923. S. 1264.

Drei von *Kolle* hergestellte neue Sulfoxylsalvarsanpräparate wurden bei 82 Fällen angewandt. Sie sind in ihrer Wirkung untereinander gleichwertig. Die Injektion kann intramuskulär und intravenös erfolgen. In einzelnen Fällen traten nach intramuskulärer Applikation Infiltrate auf; niemals entstanden Nekrosen. Hin und wieder wurden schnell vorübergehende Nierenreizungen beobachtet. Die Beeinflussung frischer Exantheme erfolgte nur langsam. Viszerale Lues blieb unbeeinflußt. In mehr als der Hälfte der Fälle wurde die Wa.-R. negativ. Die Verf. empfehlen für frische Exantheme das schneller wirkende Silbersalvarsan und für weitere Kuren eine der Sulfoxylsalvarsanpräparate, pro Kur 10 Injektionen von je 0,2 bis 0,4 ccm pro Kilogramm Körpergewicht. 0,1 ccm enthält so viel Arsen wie 0,04 Neosalvarsan. *Kochmann.*

**Die prophylaktische Injektion von Normalserum als Maserschutz.** Von *Gustav Salomon.* Dtsch. med. Woch. 1923. S. 1151.

Prophylaktische Einspritzung von 10—15 ccm Erwachsenenserum gewährte bei Säuglingen fast den gleichen Masernschutz in bezug auf Morbidität, Letalität, Krankheitsverlauf und Komplikationen wie Rekonvaleszentenserum. Dagegen war der Infektionsindex bei den unbehandelten Säuglingen 100, die Mortalität = 58 %. *Kochmann.*

**Die Masernprophylaxe und ihre Technik.** Von *R. Degkwitz* (gemeinsam mit Dr. *Rudder*). Zum Gebrauche für Krankenhäuser, Fürsorge-, Schul- und praktische Ärzte. Mit 4 Abb. Springer 1923. 36 S. Mit einem Geleitwort von *M. Gruber.* Preis 0,90 Mk.

Die kleine Schrift bringt außer einer geschichtlichen Darstellung und einer übersichtlichen theoretischen Zusammenfassung alle praktisch wichtigen Fragen in folgenden Einzelkapiteln: 1. Notwendigkeit der Masernprophylaxe. 2. Grundlagen der Masernprophylaxe. 3. Technik der Schutzserumherstellung. 4. Gefahren der Krankheitsübertragung. 5. Technik der Schutzserumanwendung. 6. Technik der Schutzserumbeschaffung. Als obersten Grundsatz der Masernprophylaxe muß wegen der Gefährdung des Säuglings- und Kleinkindalters die Verlegung des Krankheitstermins in das Schulalter gelten. Der Kampf gegen diese Infektionskrankheit hat vor allem in Säuglingsheimen, Krippen, Kinder-

gärten und Proletariervierteln der Städte einzusetzen. Wirksamkeit prophylaktischer Injektionen hängt vom Zeitpunkt und der eingespritzten Menge ab. (Bis zu 4 Tagen nach erfolgter Infektion 2,5—3 ccm M.R.S. = 1 Schutzeinheit bei einem vierjährigen Kind. Am 5. oder 6. Tage post infectionem 2 Sch.-E. Am 7. Tage Erfolg auch mit größeren Dosen unsicher. Am 8. Tage post inf. kein Erfolg.) Injektion schwächerer Dosen erzeugt leichtere Masernformen. Einspritzung großer Mengen von Erwachsenenserum am 1.—4. Inkubationstage (30 ccm) verhindert in der einen Hälfte der Fälle den Ausbruch, lindert den Verlauf in der anderen Hälfte der Erkrankungen. Am 7. Tage der Rekonvaleszenz (von der Entfieberung an gerechnet) ist die Antikörperbildung am stärksten; Blutentnahme erfolgt am 7.—8. Tage. Da die Antikörperbildung im Einzelfall schwankt, ist Mischserum mehrerer Rekonvaleszenten vorzuziehen. Dem Serum wird Karbol hinzugefügt (5 %iges, 1 Tropfen auf 40 ccm). Einfüllen je einer Schutzdosis (3 ccm bei Mischserum, 4 ccm bei Einzelserum) aus einem Abfüllapparat in weithalsige Gefäße. Trocknen im Exsikkator. Karbolzusatz, Lagerung auf Eis und Austrocknung verhindern Übertragungsgefahr bei Verwendung syphilitischen Serums. Trotzdem Wa.-R.-Kontrolle notwendig. Serum tuberkulöser Rekonvaleszenten ist auszuschließen.

Die Dosierung der Schutzeinheiten nebst den zu erwartenden Erfolgen sind in zwei Tabellen dargestellt. (Siehe *Degkwitz*, Über Masernrekonvaleszentenserum. Ztschr. f. Kinderheilk. Bd. 27. H. 3/4.)

Wichtig ist vor allem der Abschnitt über die Technik der Serumbeschaffung. Es haben sich an der Universitätskinderklinik München, die jährlich 1500—2000 Schutzeinheiten abliefert, folgende Quellen erschlossen:

1. Kinder, welche die Erkrankung auf der Masernabteilung überstanden haben,
2. ältere Rekonvaleszenten aus Krippen, die wegen ihres Alters nicht geschützt wurden,
3. ambulant behandelte Kinder,
4. ältere masernrekonvaleszente Geschwister aus der Privatpraxis von Ärzten, die deren jüngere Geschwister mit Erfolg geschützt haben.

Auch auf dem Wege 2, 3, 4 wurde viel mehr Serum gewonnen, als man erwarten konnte.

Die Schrift schließt mit Vorschlägen zur Organisation der Beschaffung von Masernrekonvaleszentenserum. *W. Gottstein.*

**Richerche sulla etiologia del morbillo. (Untersuchungen über die Ätiologie der Masern.)** Von *G. Caronia*-Rom. La Pediatria. 1923. S. 801.

Aus dem Blut, dem Knochenmark, dem Filtrat des Nasen-Rachen-Schleims und der Zerebrospinalflüssigkeit Masernkranker im Prodromal- und exanthematischen Stadium kann man auf Di-Cristina- und Tarozzi-Noguchi-Nährböden Kulturen kleinster Mikroorganismen erhalten (anaerobe Bedingungen). Diese Mikroorganismen sind rund, zu zweien und zweien angeordnet nach Art von Diplokokken. Der Mikroorganismus durchläuft sicher eine ultramikroskopische Phase. Mikroorganismen gleicher Form können sich bei direkter mikroskopischer Betrachtung

im Knochenmark, im Konjunktivalsekret und im Nasen-Rachen-Schleim Masernkranker finden.

Das Serum Masernkranker, besonders im Exanthem-Stadium und in der Rekonvaleszenz, ist reich an für den gezüchteten Mikroorganismus spezifischen Agglutininen, Ambozeptoren und Opsoninen.

Intravenöse Einspritzung großer Dosen dieser Kultur erzeugt bei jungen Kaninchen eine den menschlichen Masern ähnliche Erkrankung. Aus dem Blute so infizierter Tiere läßt sich der gleiche Erreger wie vom Masernkranken ziehen, und das Serum dieser Tiere enthält spezifische Antikörper gegen die vom Menschen gezüchteten Erreger.

Wiederholte intravenöse Injektion großer Dosen von frischen sich stark entwickelnden Kulturen erzeugt bei jungen Kaninchen ein schweres, den menschlichen Masern sehr ähnliches Krankheitsbild, das häufig vom Tode gefolgt ist. Bei diesen Tieren ist das Resultat morphologischer, serologischer und kultureller Untersuchungen, ganz ebenso wie beim Masernkranken.

Gesunde Kinder, die noch keine Masern durchgemacht hatten, erhielten Injektionen mit inaktivierter Kultur in 3—4 tägigem Abstand und wurden 10 Tage danach direktem Kontagium mit Kranken oder der Übertragung von Nasen-Rachen-Schleim Masernkranker ausgesetzt. Keines der Kinder erkrankte. Wiederholte Injektion großer Dosen von frischen und virulenten Kulturen rief bei Kindern das typische Bild, wenn auch leichter Masern, hervor. *K. Mosse.*

**Experimental scarlet fever. (Experimenteller Scharlach.)** Von *G. F. Dick* und *G. H. Dick*. The Journ. of am. med. ass. 1923. Vol. 81. S. 1166.

Eine Schwester, die einen Scharlachpatienten zu überwachen hatte, bekam einen leichten, aber typischen Scharlach. 2 Tage vor ihrer Erkrankung traten Schmerzen an einem ihrer Finger auf, und auf der Höhe des Exanthems kam es zur Eiterung. Ausführliche bakteriologische Untersuchung des Eiters ergab den Befund hämolytischer Streptokokken und diphtheroider Bazillen. Inokulationsversuche an Menschen durch Auftragen dieser hämolytischen Streptokokken auf die Tonsillen verliefen bei 3 Versuchspersonen negativ. Bei der dritten Person kam es zu Fieber und Halsschmerzen; jedoch entwickelte sich kein Exanthem. Eine vierte Versuchsperson, eine 25 jährige Frau, die mit einer 3 Wochen alten Kultur infiziert wurde, bekam einen typischen leichten Scharlach. Die Krankheitserscheinungen traten 44 Stunden nach der Infektion auf. Inokulationsversuche mit Berkefeld-Filtration von hämolytischen Streptokokken verliefen negativ. Die Filtrate waren steril. Der h. streptococcus kann also nicht in allen Fällen als der Erreger des Scharlachs angesehen werden.

*Schiff.*

**The Treatment of Scarlet Fever by Eucalyptus Oil and Carbolic Oil versus Isolation. (Die Behandlung des Scharlachfiebers mit Eukalyptusöl und Karbolsäureöl gegenüber der Isolierung.)** Von *G. Taylor*. The Lancet. 8. IX. 1923.

Verf. kommt zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Einreibung von Eukalyptusöl auf die Haut und die Anwendung von 10 %iger Karbolsäure auf die Gaumenmandeln und den Schlund verhindert nicht

a) das Vorkommen von Rückkehrfällen,
b) die Ansteckung von empfänglichen Patienten und Pflegepersonal,
c) das Entstehen sekundärer Komplikationen.

2. Die Zahl der Rückkehrfälle ist desto geringer, je länger die Zeit der Isolierung ist.
3. Alle Scharlachfälle sollten wenigstens 8 Wochen isoliert werden.

*Robert Cahn.*

**Richerche sull' etiologia della Scarlatina. (Untersuchungen über die Ätiologie des Scharlachs.)** Von *G. Caronia* und *Sindoni*-Rom. La Pediatria. 1923. S. 745.

Verf. glauben den Erreger des Scharlachs gefunden zu haben. Es fanden sich im Knochenmark und im Milzpunktat von an Scharlach Erkrankten kleinste leicht ovale Körper, zu zweien vereint, die sich ebenso häufig in ihrem kurzen Durchmesser wie an ihren Polen am nächsten lagen. Außer diesen Zwillingsformen fanden sich zahlreichere isolierte Formen; doch sind diese sehr schwer von den auf Rückenmarksschnitten häufig vorkommenden Granula zu unterscheiden.

Zu *Kulturen* wurde Blut, Rückenmarksflüssigkeit und Filtrat von Nasen-Rachen-Schleim auf dem von Cristina angegebenen Nährboden (Bouillon — Aszites — menschliche rote Blutkörperchen) verarbeitet. Blut Scharlachkranker, auf diesen Nährboden verimpft und unter anaeroben Bedingungen bei 37 ° gehalten, erzeugte vom 2. Tage ab eine leichte, vom Boden beginnende Trübung, die nach oben zu die ganze Flüssigkeitssäule durchdrang, während eine leicht körnige Fällung sich auf den Wänden des Glases niederschlug. Die stärkste Trübung, die mit leichter Hämolyse verbunden ist, findet sich um den 10. Tag. Dann zeigt sich ein leichter Präzipitationsprozeß, der die Flüssigkeitssäule transparenter macht, während der Niederschlag auf den Wänden bestehen bleibt. Beobachtung im hängenden Tropfen zeigt an den verschiedenen Tagen der Entwicklung hauptsächlich Brownsche Molekularbewegung, die ein genaueres Erkennen der einzelnen Partikel erschwert. Mit Giemsa oder Löffler gefärbte Präparate zeigen vereinzelte Bakterien der oben beschriebenen Art. Die Größe ist wechselnd, meist jedoch sehr gering, 2—4 μ. Bei Züchtung auf Tarozzi-Noguchi-Nährböden zeigt sich das gleiche Trübungsphänomen, aber geringere Präzipitation auf den Wänden. Beimpfung mit Zerebrospinalflüssigkeit und mit Filtrat vom Nasen-Rachen-Schleim von Kranken im exanthematischen Stadium ergab das gleiche morphologische und kulturelle Verhalten. Die Tatsache der starken Trübung in den Nährböden bei dem spärlichen mikroskopischen Befund wollen die Verf. mit dem Vorkommen hauptsächlich ultramikroskopischer Formen erklären.

*Tierversuche*: Bei jungen Kaninchen rief die 2—3 tägliche intravenöse Injektion einer frischen Kultur zunächst einen Gewichtsstillstand und dann graduell Abnahme hervor. Gegen den 4.—5. Tag nach der ersten Injektion fand sich bei einigen Kaninchen, besonders bei Albinos, eine leichte und flüchtige Rötung der Haut, geringes Struppigwerden der Haare, Ausschlagen der Nahrung, Polynukleose und kurz danach eine deutliche kleinlamellöse Schuppung auf dem Rücken, der Brust und den Gliedmaßen, die einige Tage anhielt. Die Abmagerung setzte sich

einige Monate bis zu einem regelrecht kachektischen Stadium fort. Bei allen gestorbenen oder in diesem Stadium getöteten Tieren fand sich eine Hyperämie aller Organe und parenchymatöse Entzündung der Nieren. Herzblutkulturen dieser Tiere auf oben beschriebenen Nährböden zeigten die gleichen Erreger wie die von Scharlachkranken gezüchteten.

*Serologische und immunbiologische Untersuchungen*: Als Antigen wurden Kulturen des Erregers auf Tarozzi-Noguchi-Nährböden benutzt. Die Agglutinationsprobe wurde mit Serum von Kranken im exanthematischen Stadium oder im Beginn der Schuppung gemacht. Die Resultate waren deutlich positiv bis zu 1: 2000. Niedrigere Werte finden sich im Beginn der Erkrankung und während der Rekonvaleszenz. Die serologischen Resultate veranlaßten die Verfasser, Vakzinationen mit abgetöteten Kulturen bei Kindern vorzunehmen, die noch keinen Scharlach gehabt hatten, und sie dann einer Scharlachinfektion auszusetzen. (Verbringung in nächste Nähe von Kranken bzw. Überimpfen von Rachenschleim Kranker auf Gesunde.) Die meisten Kinder erkrankten überhaupt nicht, einzelne an sehr leichten Formen von Scharlach.

Injektion der Kultur in hohen Dosen bei nicht vakzinierten Kindern rief nach einer Inkubation von 3—4 Tagen einen leichten, aber typischen Scharlach hervor. *K. Mosse.*

**Versuche über eine Sensibilisierung der Pirquetschen Reaktion.** Von Dr. *Anders Aronson, Sandträsk.* (Aus der Med. Abt. des Kinderhospitals zu Gotenburg.) Klin. Woch. Nr. 27.

Versuchsreihen wurden angestellt an tuberkulösen Kindern mit Pirquetschen Impfungen, einmal mit dem üblichen Alttuberkulin und dann mit Alttuberkulin und Morphinzusatz an je einem Unterarm ein und desselben Kindes. Es zeigte sich folgendes: In einzelnen Fällen trat eine positive Reaktion mit Morphin auf, wo Alttuberkulin allein keine Reaktion ergab. — In anderen Fällen trat die Alttuberkulin-Morphin-Reaktion schneller und stärker auf. In wiederum einer Reihe von Fällen traten keinerlei Unterschiede in der Reaktion auf. Eine Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin ist durch Morphinzusatz nicht mit Sicherheit zu erreichen. *Bayer.*

**Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage der Kieselsäuretherapie bei Tuberkulose.** Von *Frank.* (Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig.) Brauers Beiträge z. Klin. d. Tuberkulose. Bd. 552.

Im Gegensatz zu den überraschenden Heilwirkungen, die *Rößle, Kahle, Kühn* u. a. bei der Kieselsäuretherapie der Tuberkulose beobachtet haben, hält der Verfasser nach seinen klinischen und experimentellen Untersuchungen die Bedeutung der Kieselsäure für den tuberkulösen Organismus noch für durchaus ungeklärt. Bei 71 tuberkulösen Kindern, die sämtlich länger als einen Monat mit 2—3 g Knorr-Weylandschem Tetraglykolester der Kieselsäure behandelt wurden, waren die Erfolge nicht besser als bei der sonstigen allgemein-diätetischen Therapie. Auch die von *Klare* und *Budde* an Kindern beobachteten subjektiven Besserungen waren nicht mit Sicherheit auf die Kieselsäuretherapie zurückzuführen. — Die mit Kieselsäure vorbehandelten tuberkulosefreien Meerschweinchen wiesen nach geringer Tuberkulosebazilleninfektion sämtlich schwere tuberkulöse Veränderungen auf; ihre Lebensdauer war nicht verlängert;

die Gewichtsverluste zeigten keinen Unterschied gegenüber den Kontrolltieren. Der Kieselsäuregehalt des Körpers war nur um wenige Zentigramm vermehrt. Ob es einen regelrechten Kieselsäure-Stoffwechsel (in dem Sinne wie einen Ca- und Fe-Stoffwechsel) im Körper gibt, ist nach Ansicht des Verfassers noch nicht ausreichend bewiesen. *G. Eckstein.*

**Über die flüchtigen entzündlichen tuberkulösen Krankheitserscheinungen bei Kindern.** Von *Rüscher.* (Aus dem Hamburger Nordsee-Hospital Sahlenburg, Kuxhaven.) Ztschr. f. Tuberkulose. Bd. 37.

An tuberkulösen Kindern wurden häufig flüchtige Ödeme, urtikarielle und roseolenähnliche Ausschläge, exsudative Gelenkerscheinungen mit und ohne gleichzeitig auftretender Purpura beobachtet. Alle diese Prozesse klangen nach wenigen Tagen ab, ohne den Verlauf der Tuberkulose ungünstig zu beeinflussen. Ein ursächlicher Zusammenhang der Exantheme mit Ponndorf-Impfungen muß in einigen Fällen angenommen werden. An den serösen Häuten wurden schnell und gutartig verlaufende perikarditische und peritonische Exsudate sowie anfallsartig auftretende, meningitische Erscheinungen beobachtet und als seröse Entzündung tuberkulo-toxischer Ätiologie gedeutet. Bei den Hautaffektionen konnte in einem Fall von knötchenartigen Bildungen tuberkulöses Granulationsgewebe mit typischen Riesenzellen nachgewiesen werden. *G. Eckstein.*

**Zur spezifischen Therapie der tuberkulösen Augenerkrankungen.** Von *E. Nowak.* Ztschr. f. Augenh. 1923. Bd. 51. S. 205.

An der Wiener Augenklinik wird im allgemeinen nach der einschleichenden Methode behandelt und versucht, hohe Enddosen zu erzielen, die in steigenden Zwischenräumen durch lange Zeit fortgesetzt werden, so daß kaum je ein Kranker vor 1½—2 Jahren aus der spezifischen Behandlung entlassen wird. Wichtig ist das Alter der Kranken; je jünger sie sind, desto besser gestalten sich die Erfolge. Bei Kindern wird die Kur anstandslos vertragen. Temperatursteigerungen gehen leichter zurück, der Allgemeinbefund ist rascher zu heben und bleibt eher auf guter Höhe, große Dosen werden gut vertragen, und die höchsten Dosen äußern sich nur in lokalen Erscheinungen; Rezidive wurden nicht beobachtet. — Im folgenden werden die anderen Altersstufen betrachtet sowie die einzelnen Formen der Augentuberkulose, ihre Reaktionen und die Methode der Behandlung.

*Werner Bab* (Berlin).

I.

(Mitteilung aus der mit dem Budapester Stefanie-Kinderspital in Verbindung stehenden Universitäts-Kinderklinik [Direktor: Dr. *Johann von Bókay*, o. ö. Professor].)

# Über die Bedeutung der neueren serologischen Untersuchungsmethoden bei Lues congenita.

Von

Dr. FRIEDRICH SZIRMAI.

Die durch *Wassermann, Neißer* und *Bruck* in die Syphilisdiagnostik eingeführte Komplementbindungsreaktion erwies sich auch bei Lues congenita von sehr großer Bedeutung. Bei der überwiegenden Mehrzahl der symptomlosen Mütter luetischer Kinder sowie der scheinbar gesunden Kinder manifest luetischer Mütter fällt die Wa.R. positiv aus; dadurch erhielt das *Colles-Baumés*sche und das *Profeta*sche Gesetz eine ganz neue Deutung und das Problem der Übertragungsweise der L. c. wurde der Lösung erheblich genähert. Die Wa.R. bereicherte gewissermaßen die Symptomatologie; denn die schon auf älteren klinischen Erfahrungen ruhende Beobachtung, wonach die L. c. die verschiedensten Erkrankungen, wie Hydrocephalus chron., Friedreichsche Krankheit, Epilepsie, Geistesschwäche, spastische Spinalparalyse, Chorea, Lähmungen, Raynaudsche Gangrän, chronische Ernährungsstörungen, besonders Atrophien, Leber- und Nierenkrankheiten hervorrufen kann, erhielt eine sichere Grundlage. Die Tatsache, daß die Wa.R. im Laufe der Behandlung nur sehr schwer endgültig negativ wird, unterstützte wesentlich die auf energischere Behandlung hinzielenden Bestrebungen. Durch die Anwendung der Wa.R. bei der Untersuchung der Schwangeren, bei der Ammenwahl sowie in der Kinderfürsorge wurde die Syphilisprophylaxis bedeutend gefördert. Die wichtigste und häufigste Aufgabe der Wa.R. ist jedoch die Ermöglichung einer frühen und sicheren Aufstellung der Diagnose und gerade betreffs der diesbezüglichen Zuverlässigkeit der Wa.R. bei L. c. gehen die Meinungen sehr auseinander. *Bergmann, Mulzer* und *Michaelis, Boas* und *Thomsen* usw. fanden bei unbehandelter L. c. die Wa.R. in nahezu 100 % posi-

tiv, nach *Husler* ist bei manifester L. c. die Wa.R. stets positiv und bildet oft den einzigen Stützpunkt der Diagnose. Viele andere Autoren (*Ledermann, Veeder* und *Jeans, Andronesco* und *Saraseano, Ugon, de Buys, Mc Carthy, d'Astros* und *Teissonnière, Reuben, Watson, Cipolla* usw.) berichten auf Grund von großen Untersuchungsreihen über in jeder Hinsicht sehr gute Ergebnisse. Dem gegenüber sind in der pädiatrischen Literatur zahlreiche Veröffentlichungen über die Wa.R. erschienen, in welchen sowohl bezüglich der Empfindlichkeit wie der Spezifität entgegengesetzten Ansichten Ausdruck gegeben wird.

Besonders gegen die Zuverlässigkeit der Wa.R. bei *Neugeborenen* und im *frühen Säuglingsalter* wurden gewichtige Einwendungen erhoben. Bei klinisch völlig symptomlosen Neugeborenen kann die Wa.R. positiv ausfallen. In einem Teil der Fälle verschwindet die pos. Wa.R. spontan am 8. bis 10. Tage, manchmal auch etwas später, eventuell erst in der Mitte des 2. Monats (*Roux, Yesington* und *Kolschaw, Steinert* und *Flusser* usw.); ist die Mutter nicht luetisch, so handelt es sich hier zumeist um unspezifische Reaktionen, die möglicherweise dadurch verursacht werden, daß während des Geburtsaktes eine gewisse Menge des nicht luetischen aber an Globulinen und Lipoiden reichen und somit zu unspezifischer Wa.R. neigenden mütterlichen Blutes durch die Plazenta in den Kreislauf des Kindes gelangt. (*Esch* und *Nieloch.*) Ist die Mutter luetisch, und bleibt das Kind dauernd symptomfrei, so kommt die Ansicht von *Pfaundler, Blaschko, Mc Intosh* usw. in Betracht, wonach von der Mutter in das Blut des nicht infizierten Kindes Reagine übergehen und dort eine vorübergehend positive Wa.R. verursachen können. Nach *Sainz de Aya* kann sogar bei sich später als sicher luetisch erweisenden Neugeborenen die bei der Geburt positive Wa.R. nach einiger Zeit spontan negativ werden. In anderen Fällen bleibt die Wa.R. ständig positiv, das Kind ist symptomfrei; doch ist bei der Mutter zumeist Lues nachweisbar, und auch das Kind muß als luetisch betrachtet werden: wahrscheinlich verläuft in diesen Fällen die Syphilis in der rein viszeralen Form (*Steinert* und *Flusser*).

Es ist ferner eine bekannte Tatsache, daß bei jenen Säuglingen, bei denen die Symptome der Syphilis erst einige Wochen oder Monate nach der Geburt manifest werden, (bei den nach *Rietschel* am Ende der Schwangerschaft bzw. sub partu infizierten) die Wa.R. nur in den seltensten Fällen vor dem Auftreten der klinischen Erscheinungen positiv ausfällt. Bedenkt man die Erfahrungen bei der Lues acquisita, so war es bisher

eigentlich nicht recht erklärbar, warum bei der L. c. das seropositive Stadium so selten den klinischen Symptomen vorangeht. Der hämatogene Infektionsmodus kann wohl diese Erscheinung kaum erklären. Auch bei klinisch manifester L. c. sind negative Wa.R. meistens in den ersten 2 Lebensmonaten beobachtet worden. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß das Blutplasma bzw. Serum junger Säuglinge eine größere Stabilität gegenüber gewissen physikalisch-chemischen Einwirkungen — wie Alkohol, erhöhte Temperatur, Salzlösungen usw. — besitzt als dasjenige von Erwachsenen. (*Sachs* und *Oetlingen*, *György*, *Duzár*.) Das Nabelschnurvenenblut ist nach *Duzár* noch verhältnismäßig labil zu nennen, gegen die Mitte des zweiten Monats erreicht die Stabilität ihren Höhepunkt und nimmt dann ab. Nun steht es fest, daß jene Zustände, die mit einer erhöhten Labilität des Blutes einhergehen, wie Schwangerschaft, floride Tuberkulose, maligne Tumoren, den Eintritt unspezifischer Wa.R. begünstigen, andererseits kann angenommen werden, daß bei jungen Säuglingen, deren Fähigkeit zur Antikörperbildung sowieso eine geringe ist, durch die erhöhte Stabilität der Nachweis der Reagine verhindert werden kann. Infolge der bisher erwähnten Umstände ist der Wert des serologischen Befundes in den ersten zwei Lebensmonaten auch nach der Meinung derjenigen Autoren, die sonst über die Wa.R. sehr günstig urteilen, nur ein bedingter. (*Husler, Boas, Lange, Roux* usw.) Aber auch bei älteren Säuglingen und Kindern läßt manchmal die Wa.R. im Stich. So betonen neuerdings *Fischl* und *Steinert*, daß trotz manifester Symptome und positivem Spirochätenbefund eine negative Wa.R. vorkommen kann. *Stümpke* macht darauf aufmerksam, daß bei sehr herabgekommenen luetischen Säuglingen die Wa.R. öfters negativ ist, und seitens einzelner Autoren wird über einen ganz auffallend hohen Prozentsatz negativer Reaktionen (30—50 %) bei sicher kongenital luetischen Individuen Erwähnung getan. (*Böing, Leroux* und *Labbé, Gatti, Barbier, Flamini* usw.) Andererseits sollen nach *Nobécourt* und *Bonnet* nach der Nahrungsaufnahme, besonders bei an der Brust ernährten Säuglingen antikomplementäre Körper im Blut kreisen, die eine unspezifische Reaktion hervorrufen können; deshalb halten sie es für notwendig, das Blut mindestens nach 3, aber möglichst erst 6 Stunden nach der letzten Ernährung zu entnehmen. Vorübergehende, nicht spezifische Wa.R. beobachtete *Ledermann* bei fiebernden Säuglingen. Die übrigens auch bei Erwachsenen bei Scharlach, Tuberkulose, Malaria usw. beschriebenen un-

spezifischen Ausschläge scheinen bei Kindern noch etwas häufiger vorzukommen.

Seit 1918 hat die Serologie der Syphilis große Fortschritte gemacht. Kaum war die Wa.R. bekannt geworden, begannen schon die Versuche, das komplizierte System derselben durch einfachere Methoden zu ersetzen, um so mehr als die ursprüngliche theoretische Grundlage der Wa.R. sich als unrichtig erwies und immer mehr die Auffassung zur Geltung kam, wonach es sich nicht um eine wirkliche Syphilisantigen-Syphilisantikörperbindung handelt, sondern daß zwischen den Extraktlipoiden und den im Syphilitikerserum vermehrt vorhandenen lipophilen Eiweißkörpern (Globulinen) gewisse physikalisch-chemische Prozesse stattfinden. *Jakobsthal* wies nach, daß der Komplementbindung eine ultramikroskopisch sichtbare Niederschlagsbildung vorangeht. *Meinicke* und unabhängig von ihm *Sachs* und *Georgi* gelang es solche Methoden auszuarbeiten, bei denen es zu einer makroskopisch sichtbaren Flockung kommt, und die sich im Gegensatz zu den vor ihnen angestellten Versuchen, allerdings nach mehrfachen Modifikationen sehr bewährt haben. (Des weiteren mit *D.M.* resp. *S.G.R.* bezeichnet.) Aus der mit diesen Reaktionen sich beschäftigenden, gewaltigen, fast unübersehbaren Literatur geht hervor, daß diese Reaktionen mit der Wa.R. in 82—98 % übereinstimmen, die Wa.R. zwar derzeit nicht vollkommen ersetzen können, aber sehr großen Wert besitzen, da sie sehr einfach sind, spezifischer sind als die Wa.R., und dabei nach den Erfahrungen vieler Autoren auch empfindlicher erscheinen, besonders insofern, als die positive Reaktion nach der Infektion manchmal früher erscheint und im Laufe der Behandlung später verschwindet als bei der Wa.R. Außerdem ist bei den Ausflockungsreaktionen die Zahl der fraglichen Ergebnisse kleiner. Ein Nachteil derselben ist jedoch, daß die endgültige Ablesung erst nach 24—48 Stunden erfolgen kann. *Dold* wies nach, daß dem Stadium der Ausflockung ein Trübungsstadium vorangeht; bei seiner Methode, die übrigens auf die S.G.R. basiert ist, erfolgt die Ablesung schon nach 4 Stunden eben mit Hilfe der erwähnten Trübung. Auf ähnlichen Voraussetzungen ruht *Meinickes Trübungsreaktion,* während bei der *Bruckschen Zentrifugierungsmethode* die Ausflockung schon in sehr kurzer Zeit zustande kommt. Auch diese drei Methoden wurden schon vielfach angewandt und als wertvoll befunden; die übrigen bisher angegebenen Methoden und Modifikationen (*Stern, Hold, Hecht* usw.) hingegen haben sich teils nicht bewährt, teils sind sie erst seit so kurzer Zeit bekannt, daß noch keine Nachprüfungen vorliegen.

Mit der Bedeutung dieser neueren Methoden bei Lues congenita haben sich bisher auffallend wenige befaßt; *Scheer* war der erste. Er erzielte mit der S.G.R. 93—95 % Übereinstimmung, die Zahl seiner Untersuchungen beträgt 714. In vereinzelten Fällen war die S.G.R. früher positiv als die Wa.R.; aber in der Regel traten bei beiden Methoden die positiven Reaktionen bestenfalls erst einige Tage vor dem Erscheinen der klinischen Symptome auf. *Castro-Freire* und *Meneres* berichten ebenfalls über die S.G.R. auf Grund von 102 Untersuchungen; die Übereinstimmung betrug 74,4 %. Bei den Untersuchungen von *Hull* und *Faught* betrug die Übereinstimmung der S.G.R. mit der Wa.R. 88 %. Die Wa.R. fanden sie empfindlicher; besonders im Laufe der Behandlung wurde zumeist die S.G.R. früher negativ als die Wa.R. *Levinsohn* verglich die Wa.R. mit der D.M. und der S.G.R.; er konnte nicht entscheiden, welcher Methode der Vorzug zu geben sei. Aus den sich nicht ausdrücklich mit der Serologie der L. c. beschäftigenden Publikationen seien folgende für die Pädiatrie bemerkenswerten Angaben erwähnt. *Plaut* fand, daß bei L. c. die Wa.R. empfindlicher ist als die Ausflockungsreaktionen. Nach *Martin* kann sowohl die Wa.R. wie die S.G.R. bei völlig gesunden Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen wie Neugeborenen und Säuglingen ganz verschieden, und bei derselben Person wechselnd ausfallen. *Thomas* meint, daß mit Hilfe der S.G.R. und der D.M. in solchen Fällen etwaige unspezifische Wa.R. unschwer auszuschließen seien. Derselben Meinung sind *Esch* und *Wieloch*, denn bei Neugeborenen fanden sie im Nabelschnurvenenblut die Wa.R. in 3,64 %, die D.M. hingegen nur in 0,54 % unspezifisch positiv. *Kundratitz* erwähnt, daß die D.M. im allgemeinen mit der Wa.R. übereinzustimmen pflegt. Im Laufe der Behandlung kann die D.M. früher negativ werden, in anderen Fällen besteht sie länger als die Wa.R. *Lesskó* fand die Ausflockungsreaktionen auch bei der L. c. empfindlicher als die Wa.R. *Váró* fand bei 9 sonst symptomlosen Müttern, die manifest luetische Kinder geboren hatten die S.G.R. positiv bei negativer Wa.R. Nach *Zeisler* ist bei L. c. die Brucksche Reaktion empfindlicher als die Wa.R. *Thomas* und *Pesch* untersuchten 150 Sera von Scharlachkranken; die Wa.R. fiel 36mal positiv, 15mal fraglich aus, die D.M. war stets negativ. *Müller* beobachtete bei Scharlach einmal eine positive S.G.R. Nach *Wolff* fiel bei 26 Kranken, die an Polyarthritis rheumatica ac. litten, die S.G.R. in 100 % positiv aus. *Rüscher* beobachtete, daß bei tuberkulösen Kindern ausnahmsweise und zumeist vorüber-

gehend die Wa.R. und die S.G.R., seltener auch die D.M. positiv ausfallen kann. *Ruete* sah eine positive D.M. einmal bei exsudativer Diathese; doch betont auch er die große Bedeutung der D.M. sowohl bei der Beurteilung fraglicher wie bei der Erkennung unspezifischer Wassermann-Reaktionen.

Bei unseren mit der *Wassermann-*, der *Sachs-Georgi-*, der *Meinicke-* und der *Meinicke-Trübungs-Reaktion* angestellten vergleichenden Untersuchungen interessierten uns besonders folgende Fragen:

1. *Inwiefern sind bei L. c. fragliche oder mit dem klinischen Befund und der weiteren Beobachtung nicht übereinstimmende Wa.R. zu beobachten? Inwiefern beeinflussen dieselben den klinischen Wert der Wa.R.?*

2. *Wie verhalten sich in derselben Hinsicht die neueren Methoden? Sind sie imstande die Wa.R. zu ersetzen, etwaige Mängel derselben zu ergänzen?*

3. *Wie verhalten sich die verschiedenen serologischen Methoden bei den Müttern luetischer Kinder, also bei zumeist symptomlosen Personen, die aber nach der heutigen Auffassung als sicher luetisch infiziert zu betrachten sind? Welchen Wert besitzen auf Grund dieser Untersuchungen die neueren Methoden für die Erkennung der Lues latens?*

Die Wa.R. wurde mit 2—3 Rinderherz- oder Menschenherzextrakten, in sonstiger Hinsicht genau nach der Originalmethode angestellt.

Bei der *S.G.R.* (Beschreibung: Med. Klinik 1918. 33. M. m. W. 1919. 16) hängen die Ergebnisse sehr von der Güte der gebrauchten Extrakte ab. Auf die Schwierigkeit der Herstellung tadelloser Extrakte wurde schon von mehreren Autoren hingewiesen (z. B. *Váró, Lesskó*). Verhältnismäßig am besten bewährten sich bei unseren Untersuchungen von den uns zur Verfügung stehenden Extrakten die von den Behring-Werken bezogenen; obwohl wir aber die Ergebnisse endgültig erst nach 48stündigem Aufenthalt im Brutschrank ablasen, zur Erhöhung der Empfindlichkeit 1,5 % NaCl-Lösung benutzten und die Extrakte sehr langsam verdünnten, erschien uns diese Methode weniger empfindlich, die Ablesung oft schwieriger als bei der dritten Modifikation der *Meinicke-Reaktion.*

Zu der letzteren Reaktion und zu der *Meinicke-Trübungs-Reaktion* (M.T.R.) benutzten wir die Originalextrakte der Adler-Apotheke in Hagen. (Beschreibung: M. m. W. 1919. 33. resp D. m. W. 1922. 12. 1923. 2.) Bezüglich der D.M. können wir uns der Ansicht derjenigen anschließen, die diese Methode

wegen ihrer Einfachheit, Empfindlichkeit, Spezifität und der leichten Ablesbarkeit höher bewerten als die S.G.R. (*Ruete*, *Bering*, *Strempel* usw.). Die Meinicke-Extrakte sind leicht herstellbar und sehr haltbar; die Reaktion kann auch mit chylösen, hämolytischen und ikterischen Seren angestellt werden, was besonders bei Säuglingen von großem Vorteil ist. Dem Vorschlag *Jantzens* der ersten Ablesung nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank eine zweite Ablesung nach weiteren 24 Stunden Zimmertemperatur folgen zu lassen, ist zuzustimmen; die Zahl der schwach positiven aber spezifischen Ergebnisse wird dadurch erhöht. Nach *Gaethens* und *Salvioli* können übrigens durch das Ablesen nach 48 Stunden unspezifische Ausschläge erkannt werden; sicher unspezifische D.M. beobachteten wir überhaupt nicht. Bei der M.T.R. ist das Resultat nach einer Stunde bzw. drei Stunden Brutschranktemperatur in den meisten Fällen auch ohne Einstellung von Kontrollröhrchen leicht ablesbar, falls Extrakt und Kochsalzlösung vor dem Bereiten der Extraktverdünnung im Brutschrank auf 37° aufgewärmt wurden. Nachdem aber gar nicht so selten die Trübung erst später auftrat, so hielten wir es für notwendig, stets erst nach 24 Stunden Aufenthalt im Brutschrank endgültig abzulesen; in diesem Zeitpunkt ist in allen positiven Seren eine mehr oder minder ausgesprochene Ausflockung eingetreten. Das eigentliche Ziel dieser Reaktion, das rasche Ablesen, erscheint hiermit zwar nicht vollkommen erreicht, dennoch halten wir diese Reaktion für sehr wertvoll. Falls ihre jüngste Modifikation (D. m. W. 1923. 19) sich bewährt, was nach den neuesten Publikationen der Fall zu sein scheint, kann sie mit aktiven Seren, bei Zimmertemperatur, unter den einfachsten Verhältnissen durchgeführt werden. Die M.T.R. erwies sich als sehr empfindlich; *Förtig*, *Yuenkwei Huang*, *Munter* halten sie für zu wenig spezifisch, wir können auch diesbezüglich eher die guten Erfahrungen von *Klein*, *van der Hoeden* bestätigen.

Die *Dold-Reaktion* stellten wir nur bei einer kleineren Anzahl von Seren an; sie ist viel weniger empfindlich als die M.T.R., die Ablesung ist sowohl im Trübungs- wie im Ausflockungsstadium oft unsicher; es müssen unbedingt Kontrollen eingestellt werden; die benötigte Serummenge ist relativ groß (0,8 ccm). Über ähnliche Erfahrungen ist schon von anderen berichtet worden (*Förtig*, *Hajós* und *Hofhauser*, *Schneider*). Auch die *Stern-Reaktion* ließen wir nach einer kleineren Untersuchungsreihe fallen, da wir keine Vorteile gegenüber der S.G.R. und der D.M. bemerken konnten.

Vergleichende Untersuchungen stellten wir insgesamt mit *861* Seren an; da jedoch nicht immer die entsprechende Serummenge zur Verfügung stand, konnten wir nicht in jedem einzelnen Falle alle vier Reaktionen anwenden. Das Ergebnis unserer Untersuchungen zeigt folgende Zusammenstellung:

| | Wa.R. | D.M. | M.T.R. | S.G.R. |
|---|---|---|---|---|
| Zahl der Untersuchungen | 861 | 843 | 577 | 595 |
| Positiv . . . . . . . | 32' 5% | 28' 7% | 29' 8% | 20' 8% |
| Negativ . . . . . . | 61' 2% | 70' 6% | 69' 2% | 75' 2% |
| Fraglich . . . . . . (+ oder ±) | 4' 4% | 0' 7% | 1% | 2' 7%. |
| Selbsthemmend (selbstflockend) . . . . . | 1' 9% | — | — | 1' 3% |

Aus der Zusammenstellung ist ersichtlich, daß sich die Wa.R. als die empfindlichste Reaktion erwies, dann folgt die M.T.R. und die D.M. und dann erst die S.G.R. Bei der Wa.R. war die Zahl der positiven, aber auch der unbestimmten (fraglichen und selbsthemmenden) Reaktionen die größte. Bei der D.M. und der M.T.R. kamen auch schwach positive (++) Reaktionen seltener vor als bei der Wa.R. Durch die Anwendung der neueren Reaktionen wurde die Zahl der dubiosen serologischen Befunde erheblich vermindert; denn bei fraglicher oder selbsthemmender Wa.R. sprechen positive Ausflockungsreaktionen sicher für Lues. Bei der Beurteilung obiger Untersuchungsergebnisse ist zu berücksichtigen, daß von den 861 Seren 240 von sicher nicht luetischen stammten, die betreffenden Kinder aber größtenteils an solchen Krankheiten erkrankt waren, bei denen serologische Besonderheiten bekanntlich häufiger vorkommen. Die Zahl der selbsthemmenden Sera erscheint etwas hoch; bei Säuglingen gelingt die Venäpunktion nicht immer, und die anders gewonnenen (*Francke-Nadel* usw.) Sera neigen leichter zur Selbsthemmung.

Was die Übereinstimmung der einzelnen Methoden anbetrifft, so betrug die Übereinstimmung der Wa.R. mit der D.M. 88,3 %, mit der M.T.R. 87,3 %, mit der S.G.R. 80,4 %; die D.M. und die M.T.R. stimmten überein in 93,5 %, die D.M. und die S.G.R. in 89,2 %, die M.T.R. und die S.G.R. in 86,8 %.

Die folgende Zusammenstellung zeigt, daß die bei Berücksichtigung sämtlicher Reaktionen divergierenden Befunde sich auf die einzelnen nach klinischen Gesichtspunkten geordneten Gruppen des Untersuchungsmaterials ganz ungleichmäßig verteilten.

| | Zahl der Untersuchungen: | Divergierende Befunde[1]): |
|---|---|---|
| Manifeste Lues congenita . . . . | 101 | 12' 0% |
| Verdacht auf Lues congenita . . . | 156 | 8' 3% |
| Behandelte Lues congenita . . . | 159 | 31' 4% |
| Nicht luetische Kinder . . . . . | 240 | 14' 2% |
| Mütter luetischer Kinder . . . . | 114 | 47' 3% |
| Mütter nicht luetischer Kinder . . | 81 | 9' 9% |
| Väter luetischer Kinder . . . . . | 10 | 40' 0%. |

Die Gesamtzahl der divergierenden Befunde betrug 175 = 20,3 %; davon entfielen 108 auf die behandelten Fälle und auf die Eltern luetischer Kinder, das heißt bei den Fällen mit Lues latens betrug der Prozentsatz der divergierenden Befunde 38,2 %, bei den übrigen Gruppen 11,4 %. Auf die praktische Bedeutung dieses Ergebnisses kommen wir noch im Laufe der folgenden eingehenden Erörterungen zurück.

*I. Lues congenita. A. Unbehandelte Fälle.*

Seit Beginn unserer vergleichenden Untersuchungen erhielten wir die Sera von 75 Säuglingen und 26 Kindern mit *klinisch sicherer unbehandelter Lues.* Unter den Säuglingen war der jüngste 14 Tage alt, 52 Säuglinge hatten den dritten Lebensmonat nicht überschritten. Bei 4 Säuglingen fiel die Wa.R. selbsthemmend aus, bei sämtlichen übrigen Fällen war sie positiv, und zwar fast stets ++++ positiv. Trotz dieser sehr günstigen Ergebnisse können wir dennoch nicht behaupten, daß bei unbehandelter L. c. die Wa.R. in 100 % positiv sei. Zwischen dem 1. Januar 1922 und dem Abschluß dieser Untersuchungen wurden an der Luesstation der Klinik insgesamt 248 Kinder und Säuglinge in Behandlung genommen, darunter befanden sich 14 Fälle, bei denen die Wa.R. negativ und 3 Fälle bei denen sie fraglich ausfiel; in 10 Fällen wurde der Luesverdacht durch die teils kürzere, teils längere Beobachtung nicht bestätigt; 1 Fall blieb ungeklärt. Bei 4 Fällen mit negativer und bei 2 Fällen mit fraglicher Wa.R. handelte es sich aber sicher um Lues. Diese Fälle beschreiben wir kurz:

1. Gizi, L. Protokoll Nr. 19. 4 Wochen alt. 3. Schwangerschaft, 1. und 2. Abortus. Koryza, fahle Gesichtsfarbe, palpable Milz. 15. 11. 1921: *Wa.R. negativ.* 23. 2. 1922: Makulopapuloses Exanthem. Paronychia. *Wa.R.* ++++.

2. Béla, Cs. Protokoll Nr. 63. 4 Wochen alt. Frühgeburt. Rhagaden an den Lippen. Seborrhoea superciliorum. Stark glänzende Fußsohlen und Handflächen, palpable Milz und Leber. 20. 3. 1922: *Wa.R. negativ.* Bei der

[1]) Bei denen also die 4 Reaktionen nicht vollkommen übereinstimmten.

Mutter Wa.R. ++++. Behandlung mit Kalomel und Neosalvarsan. 10. 7. 1922: Eingesunkene Nasenwurzel, Milz tastbar. *Wa.R. negativ.* Bei der Mutter Wa.R. ++++. Die Behandlung wird fortgesetzt. 3. 5. 1923: *Wa.R. ++++, D.M., MTR. positiv.*

3. Johann K. Protokoll Nr. 75. 2 Wochen alt. 1. Kind; normale Geburt. Die untere Epiphyse des rechten Humerus und die obere Epiphyse des rechten Schienbeines ist stark geschwollen; das Kind bewegt kaum den rechten Arm und den rechten Fuß. Wa.R. ±. Behandlung mit Kalomel und Neosalvarsan. Nach 6 Wochen sind die Symptome vollkommen zurückgegangen, die Bewegungen der Glieder sind normal.

4. Ludvig, M. Protokoll Nr. 107. 3 Wochen alt. 4. Kind. Die übrigen Geschwister wurden alle wegen Syphilis behandelt. Papulomakuloses Exanthem, Rhagaden an den Lippen. Wa.R. +. Bei der Mutter Wa.R. +++. Behandlung mit Kalomel und Neosalvarsan, rasche Besserung.

5. Gabriel, H. Protokoll Nr. 148. 7 Wochen alt. 4. Kind, die übrigen 3 starben bald nach der Geburt. Fahle Gesichtsfarbe, an der Brust ernährt, aber schwach entwickelt. 13. 7. 1922: *Wa.R. negativ,* bei der Mutter ebenfalls negativ. 11. 9. 1922: Mikropolyadenie, fahle Gesichtsfarbe, glänzende Fußsohlen und Handflächen, Milz, Leber tastbar. *Wa.R. negativ.* Behandlung mit Kalomel und Neosalvarsan, die durch die Mutter frühzeitig abgebrochen wird. 8. 1. 1923: Papulomakuloses Exanthem, Milzrand gut tastbar, auffallende Anämie, glänzende Fußsohlen. *Wa.R., D.M. negativ.*

6. Györgyi, B. Protokoll Nr. 221. 2 Monate alt. 7. Schwangerschaft, 1 Abortus, 2 tote Frühgeburten. Fahle Gesichtsfarbe, palpable Milz: die Mutter stand früher unter antiluetischer Behandlung. 15. 10. 1922: *Wa.R. negativ.* Behandlung mit Kalomel und Neosalvarsan. 5. 3. 1923: *Wa.R. ++, D.M., MTR. positiv.*

Diese Beobachtungen zeigen, daß ausnahmsweise und besonders bei jungen Säuglingen mit noch nicht vollkommen entwickelten Symptomen die Wa.R. trotz bestehender L. c. negativ ausfallen kann; wegen einer einmaligen oder fraglichen Wa.R. darf also der Verdacht auf L. c. nicht endgültig fallen gelassen werden, ja sogar, wie das besonders aus den Fällen 2. und 5. hervorgeht, muß gegebenenfalls die klinische Beobachtung maßgebender betrachtet werden, als der wiederholt negative serologische Befund.

Was die Ausflockungsreaktionen anbelangt, so reagierten von den erwähnten 71 Säuglingen 65 nach allen angestellten Reaktionen positiv, die übrigen 6 Fälle hingegen beweisen, daß hie und da auch diese Reaktionen bei sicherer L. c. negativ ausfallen können, und zwar beobachteten wir dies bei der D.M. und der M.T.R. je 1mal, bei der S.G.R. 4mal.

1. Anna B. Protokoll Nr. 215. 3 Monate alt. Makulopapuloses Exanthem, eingesunkene Nasenwurzel, Koryza. Milzbrand gut tastbar. *Wa.-R. ++++, D.M. negativ, MTR., SGR. positiv.*

2. Julie A. Protokoll Nr. 231. 6 Wochen alt. Makulopapuloses Exanthem, Leber und Milzrand 2 Finger unterhalb des Rippenbogens.

*Wa.R.* ++++, *D.M. schwach positiv.* Bei der Mutter Wa.R. +++, D.M., MTR., SGR. positiv.

3. Edmund W. Protokoll Nr. 233. 2 Monate alt. Fahle Gesichtsfarbe. Koryza. Osteochondritis humeri l. utr. *Wa.R.*++++, *D.M., MTR. positiv, SGR. negativ.* Bei der Mutter Wa.R. ++, D.M., MTR., SGR. positiv.

4. Julius H. Protokoll Nr. 240. 3 Monate alt. Makulopapuloses Exanthem, Koryza, Milz tastbar, glänzende Fußsohlen. *Wa.R.* ++++, *D.M. positiv, SGR. negativ.* Bei der Mutter Wa.R. ++, MTR. positiv, D.M., SGR. negativ.

5. Ilona G. Protokoll Nr. 263. 2 Monate alt. Eingesunkene Nasenwurzel, Koryza, schmerzhafte Schwellung des rechten Ellenbogens. *Wa.R.* ++++, *D.M., MTR. positiv, SGR. negativ.* Bei der Mutter Wa.R. ++, D.M., MTR., SGR. positiv.

6. Josef G. Protokoll Nr. 195. 6 Wochen alt. 3. Schwangerschaft. 2 Totgeburten, Koryza, eingesunkene Nasenwurzel, fahle Gesichtsfarbe, tastbare Milz. *Wa.R.* ++++, *D.M., MTR. positiv, SGR. negativ.*

Von den 4 Säuglingen, bei denen die Wa.R. selbsthemmend ausfiel, reagierten 3 mit der D.M. positiv; der 4. Fall beweist, daß bei selbsthemmender Wa.R. durch negative Ausflockungsreaktionen die Luesdiagnose nicht ausgeschlossen werden kann.

Erzsi, R. Protokoll Nr. 268. 4 Wochen alt. 4. Schwangerschaft, ein Abortus, 2 tote Frühgeburten. Schwach entwickelt, eingesunkene Nasenwurzel, Koryza. 19. 6.: *Wa.R. selbsthemmend, D.M., SGR. negativ.* 2. 7.: *Wa.R.* ++++, *D.M., MTR., SGR. negativ.* Bei der Mutter Wa.R. ++++, D.M., MTR., SGR. positiv.

Bei den 26 mehr als 1 Jahr alten Kindern war das Ergebnis aller Reaktionen positiv.

Wegen *Verdacht* auf L. c. wurde die serologische Untersuchung bei Säuglingen 95mal, bei Kindern 61mal angestellt. Bei den Säuglingen bestanden zumeist einzelne verdächtige Symptome, während unter den Kindern 34 vollkommen symptomfrei waren, und nur die Familienanamnese (Lues der Eltern oder der Geschwister) begründete die Blutentnahme. Bei den Säuglingen fielen die Reaktionen 6mal *übereinstimmend* positiv und 82mal *übereinstimmend* negativ aus; bei den Kindern war das Ergebnis 3mal positiv und 53mal negativ. Diese negativen Fälle beobachteten wir mit erhöhter Aufmerksamkeit; bei einem erheblichen Teil der Fälle konnte die Untersuchung wiederholt werden, die Beobachtungszeit war meistens eine ziemlich lange; dennoch fanden wir in dieser Gruppe keinen einzigen Fall, bei welchem das Ergebnis der klinischen Beobachtung oder der neuerlichen serologischen Untersuchung die Richtigkeit des negativen Befundes widerlegt hätte.

Unter den 8 Fällen mit divergierendem Befund befanden sich 2 mit stark positiver Wa.R., bei diesen konnte die Diagnose der Lues mit Sicherheit angenommen werden.

1. Béla, K. 3 Monate alt. Fahle Gesichtsfarbe, glänzende Fußsohlen: in der Anamnese nichts Verdächtiges. *Wa.R.* ++++, *D.M.*, *MTR. negativ.* Bei der Mutter Wa.R. ++++, D.M., MTR. positiv.

2. Johann R. Protokoll Nr. 224. 3 Monate alt. Frühgeburt, sonst in der Anamnese nichts Verdächtiges. Eingesunkene Nasenwurzel, tastbare Milz. *Wa.R.* ++++, *D.M.*, *MTR.*, *SGR. negativ.* Bei der Mutter Wa.R. ++, D.M., MTR. SGR. negativ.

Dieser letztere Fall ist auch bemerkenswert wegen des gleichartig divergierenden Befundes bei Mutter und Kind. Eine unspezifische Wa.R. konnte auch durch den weiteren Verlauf ausgeschlossen werden.

Nicht so ganz klar sind die Verhältnisse bei den folgenden 3 Fällen, bei welchen die Wa.R. weniger empfindlich erscheint als die Ausflockungsreaktionen.

1. Jolán, R. Protokoll Nr. 253. 4 Monate alt. 2. Schwangerschaft, 1 Totgeburt. Die Mutter aquirierte vor einem Jahr Syphilis und stand angeblich während der Schwangerschaft unter antiluetischer Behandlung. Eingesunkene Nasenwurzel, hohe Stirn, fahle Gesichtsfarbe, tastbare Milz. 17. 5. 1923: Wa.R. negativ. MTR., SGR. negativ, *D.M. stark positiv.* 29. 5.: Wa.R., D.M., MTR., SGR. negativ. Nach antiluetischer Behandlung am 2. 7. Wa.R., D.M., MTR., SGR. negativ.

2. Rudolf, M. 3 Wochen alt. Vollkommen symptomfrei. Bei der Mutter wurde zur Zeit der Geburt in der Frauenklinik Wa.R. ++++ festgestellt. Bei dem Vater am 6. 4. Wa.R. ++++, D.M., MTR. positiv. Bei dem Kind am 13. 4. Wa.R. negativ. *D.M. und SGR. schwach positiv* (++). 27. 4.: Wa.R., D.M., MTR., SGR. negativ. Bis Ende Mai entwickelt sich das Kind sehr gut, luetische Symptome sind nicht vorhanden. Seither entzieht sich die Mutter der Beobachtung.

3. Emil J. Protokoll Nr. 172. 13 Jahre alt. 1. Kind; das 2. um 2 Jahre jüngere Kind steht bei uns seit langer Zeit wegen ausgesprochener L. c. in Behandlung. Der Vater gibt die luetische Infektion zu, der Zeitpunkt der Infektion ist jedoch nicht feststellbar; bei der Mutter Wa.R. ++++. Bei dem Knaben bestanden niemals luetische Symptome; er ist auch gegenwärtig vollkommen symptomfrei. 30. 1. 1923: Wa.R., D.M. negativ. *MTR. ausgesprochen positiv.* 18. 5.: Wa.R., D.M., MTR., SGR. negativ.

*Steinert* und *Flusser* erwähnen, daß bei klinisch symptomfreien Kindern luetischer Mütter die Wa.R. oft schwankend bald positiv, bald negativ ausfällt; auch die Mütter obiger 3 Kinder waren sicher luetisch, bei den Kindern war die Wa.R. negativ, die eine oder die andere Ausflockungsreaktion hingegen fiel zeitweise positiv aus. Mit Rücksicht auf die große Spezifität dieser Reaktionen hielten wir es für unrichtig, die positiven, wenn auch schwankenden Ergebnisse zu vernachlässigen; bei dem 3. Fall, dem 13jährigen stets gesunden Knaben jedoch, hielten wir den Beginn einer antiluetischen Kur nicht für angezeigt.

Bei je einem Fall von Keratitis parenchymatosa und Periostitis tibiae fiel die Wa.R. fraglich (+), die D.M. hingegen ausgesprochen positiv aus. Der Erfolg der spezifischen Behandlung bestätigte die Diagnose Lues. Als luetisch konnte ferner der folgende Fall betrachtet werden:

Anton S. Protokoll Nr. 198. 13. Schwangerschaft. Zahlreiche Aborte und Frühgeburten. Eingesunkene Nasenwurzel, Koryza, mäßig glänzende Fußsohlen. Wa.R. +, D.M. negativ. Bei der Mutter Wa.R. ++.

*Blaschko* fand, daß bei luetischen Knochenveränderungen negative Wa.R. häufiger vorkommen. Bei Osteochondritis fanden wir unter 13 Fällen die Wa.R. nur einmal fraglich (+), sonst stets ++++ positiv; aber auch wir konnten feststellen, daß auf die Knochenerkrankungen mehr dubiose oder divergierende Befunde entfielen, als dies dem Prozentsatz derselben entsprochen hätte.

*B.* Die bei *behandelten Fällen* angestellten 159 Untersuchungen ergaben übereinstimmend mit den bisherigen Angaben der Literatur, daß während der Behandlung und zwischen den einzelnen Kuren ziemlich leicht eine negative Wa.R. zu erzielen ist; oft genügt hierzu eine einzige Neosalvarsaninjektion; diese negative Phase hört jedoch sehr oft nach kurzer Zeit auf, und trotz ausdauernder, energischer Behandlung wird selbst bei vollkommen symptomlosen Kindern die Wa.R. wieder ++++ positiv. Diese Positivität ist dann schon sehr schwer beeinflußbar. So beobachteten wir mehrere solche Kinder, darunter einen 14jährigen Knaben, der als Säugling zu den ersten mit Salvarsan behandelten Kranken gehörte, bei welchen seit Jahren durch die sorgsamste Untersuchung nicht das geringste luetische Zeichen aufzufinden ist, die sich augenscheinlich einer blühenden Gesundheit erfreuen und bei welchen die Wa.R. dennoch stets ++++ positiv ausfällt. Die Erklärung *Kundratitz'* für diese Erscheinung dürfte richtig sein. Er nimmt an, daß in solchen Fällen avirulent gewordene, quecksilber- und arsenfeste Spirochäten im Organismus als Saprophyten existieren, welche die die positive Wa.R. verursachenden biologischen Veränderungen ständig hervorrufen. Andererseits mußten wir mit Bedauern wiederholt feststellen, daß eine auch nach Abschluß der Behandlung wiederholt negative Wa.R. keine sichere Garantie gegenüber einem klinischen oder serologischen Rezidiv bedeutet. Doch wollen wir mit Nachdruck betonen, daß die Möglichkeit einer auch in serologischer Hinsicht vollkommener Dauerheilung nicht abstreitbar ist; auch wir sahen eine Anzahl solcher 8—14jähriger

Kinder, die als Säuglinge und Kleinkinder antiluetisch behandelt wurden, seit Jahren vollkommen gesund sind, und bei denen auch die serologischen Reaktionen stets negativ ausfallen. Um eine solche Dauerheilung erzielen zu können, ist nicht nur eine genügend energische, genügend lange durchgeführte Behandlung notwendig, sondern es hängt auch sehr viel vom Zeitpunkt des Beginnes der Behandlung ab; die besten Chancen bieten diejenigen Kinder, bei welchen die Behandlung schon in den ersten zwei Lebensmonaten begann; hingegen jenseits des ersten Lebensjahres gelingt es fast nie die Wa.R. dauernd zu beeinflussen.

Die Ausflockungsreaktionen verhielten sich meistens im Laufe der Behandlung ganz ähnlich der Wa.R. Doch erfolgte der Umschlag in die negative Phase oft früher als bei der Wa.R. so daß die Zahl der Wassermann positiven nach der einen oder der andern oder nach sämtlichen Ausflockungsreaktionen aber negativen Sera in dieser Gruppe eine verhältnismäßig große war. Am leichtesten beeinflußbar erschien die S.G.R., dann folgte die D.M. und die M.T.R. Viel seltener kam es vor, daß die Ausflockungsreaktionen -- meistens die M.T.R. -- positiv waren, während die Wa.R. negativ ausfiel. Taucht die positive Wa.R. aus dem Dunkel wieder auf (wie sich *Fischl* treffend ausdrückt), so erfolgt meistens gleichzeitig auch der Rückschlag bei den Ausflockungsreaktionen. Vereinzelt konnten wir beobachten, daß die letzteren negativ blieben.

Die bisherigen Erfahrungen zusammenfassend, können wir sagen, daß wir bei der Aufstellung der Diagnose sowohl die Wa.R. wie die übrigen Methoden als genügend empfindlich und zuverlässig befunden haben; im Gegensatz hierzu können jedoch bezüglich der Beurteilung der therapeutischen Erfolge und der Prognose die Ergebnisse der serologischen Untersuchung nicht als zufriedenstellend betrachtet werden. Bei der Beurteilung der in der Literatur gegen die Zuverlässigkeit der Wa.R. erhobenen Einwände muß berücksichtigt werden, daß ein großer Teil der betreffenden Autoren keinen entsprechenden Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Fällen macht; dies ist jedoch, wie schon *Boas* betont, eine Forderung von prinzipieller Wichtigkeit. Wir wiederholen, daß besonders bei jungen Säuglingen eine negative Wa.R. die Diagnose L. c. nicht ausschließt; aber auch in diesem Alter soll der Wert der serologischen Untersuchung nicht unterschätzt werden. Auch für die Pädiatrie besteht der Ausspruch *Mulzers* über die Wa.R.: „*Die Wa.R. ist ein Glied in der Kette der Dia-*

*gnose, allerdings oft dasjenige, das dieselbe erst schließt und festigt.*" Bei Säuglingen begründen den Verdacht auf L. c. oft bloß einige Daten der Anamnese oder ein bis zwei verdächtige Symptome; in solchen Fällen und bei den monosymptomatischen Formen der Syphilis bei größeren Kindern, so bei den klinisch oft als tuberkulotisch imponierenden Gaumenveränderungen klärt die serologische Untersuchung in vielen Fällen die Lage vollkommen auf und leistet ungemein wertvolle Dienste.

Liquoruntersuchungen nahmen wir nur vor, falls hierfür eine besondere Indikation vorlag; aus den Arbeiten von *Breuer, Tezner, Kingery, Kaeckel, Kundratitz, Frank* ist zu entnehmen, daß bei L. c. Liquorveränderungen, und darunter auch die positive Wa.R. nur in einem Teil der Fälle vorkommen (29--73 %); diagnostische wie prognostische Schlüsse sind aus derselben kaum zu ziehen.

II. *Von nicht luetischen* Kindern stammten 240 Sera. Bei Neugeborenen konnten wir keine Untersuchungen anstellen, deshalb wollen wir betreffs der im *Neugeborenenalter* — besonders im Nabelschnurvenenblut — beschriebenen unspezifischen Reaktionen bloß erwähnen, daß die neuesten Untersucher (*Handorn* und *Georgi, Klaften* und *Kálmán*) bei richtiger Technik solche Ausschläge bei Wöchnerinnen in ganz verschwindend kleiner Zahl fanden, und denselben fast keine praktische Bedeutung zuschreiben; bei den Neugeborenen dürften die Verhältnisse dieselben oder noch günstigere sein. Nach unseren Erfahrungen ist ein Einfluß der *Ernährung* und besonders der Säugung auf den Ausfall der serologischen Reaktionen *nicht nachweisbar.* Wenigstens sahen wir während den in den letzten drei Jahren bei mehr als 400 Säuglingen vorgenommenen Untersuchungen niemals eine positive oder auch nur fragliche Reaktion, die mit der Nahrungsaufnahme in irgendwelchen Zusammenhang gestellt werden konnte; dabei erfolgte die Blutentnahme teils aus äußeren Gründen, teils absichtlich sehr oft bald nach der Nahrungsaufnahme. Eher scheinen *fiebernde* Säuglinge zu unspezifischer Wa.R. zu neigen. Bei einem luesverdächtigen hochfiebernden Säugling war die Wa.R. + positiv, die D.M. negativ; es entwickelte sich eine Bronchopneumonie; nach deren Abklingen fiel die Wa.R. wiederholt negativ aus und der Verdacht auf L. c. konnte auch durch den klinischen Verlauf ausgeschlossen werden.

Die 240 Sera verteilten sich übrigens folgendermaßen: Scharlach 35, Malaria 4, Polyarthritis ac. 3, sonstige akute In-

fektionskrankheiten 28, Tuberkulose 61, Chorea minor 23, andere Krankheiten 60, gesunde Säuglinge 26 Untersuchungen. Die Wa.R. fiel bei Scharlach 1mal +++, 2mal ++, 2mal + positiv und 4mal selbsthemmend aus. Eine ganz schwach positive Wa.R. (+) fanden wir bei Tuberkulose und bei Chorea minor je 3mal, bei Varizellen, Morbillen und Vitium cordis je 1mal; nach *Bauer* kann dieselbe bei dem letzten Fall durch die Digitalistherapie verursacht sein. Eine nicht spezifische D.M. sahen wir überhaupt nicht. Die M.T.R. fiel schwach positiv aus bei einem ausgesprochen tuberkulösen Kind in der 6. Scharlachwoche, fraglich war sie bei ferneren 2 Fällen; die entsprechenden Diagnosen lauteten Meningitis tbc. bzw. Hysterie? (Pavor nocturnus?). Die S.G.R. war ++ positiv je 2mal bei Scharlach und bei Chorea minor, + positiv 2mal bei Tuberkulose, ferner fiel die S.G.R. +++ positiv aus bei einem epileptischen Knaben von stark degeneriertem Äußern, bei dem zwar die Wa.R. und die D.M. negativ waren, eine luetische Ätiologie aber nicht ganz auszuschließen war. Im allgemeinen besitzen die unspezifischen serologischen Reaktionen wenig praktische Bedeutung; eine negative D.M. beweist zwar nicht, daß die positive Wa.R. unspezifisch ist, kann aber unter Umständen den Verdacht einer solchen erwecken.

III. *Bei Müttern* konnten wir 195, bei Vätern 10 Untersuchungen durchführen. Seit den Untersuchungen von *Knöpfelmacher* und *Lehndorff, Baisch* und *Weber, Rietschel* usw. ist es bekannt, daß bei der Mehrzahl (56—90 %) der Mütter luetischer Kinder die Wa.R. positiv ausfällt. Je weniger Zeit seit der Geburt des luetischen Kindes verstrichen ist, um so größer ist der Prozentsatz der positiven Reaktionen. Diejenigen Mütter, die von einer Infektion nichts wissen und stets symptomfrei waren, also nach der ursprünglichen Fassung des Colles-Baumesschen Gesetzes immun wären gegenüber der Syphilis, reagieren durchschnittlich ebenso häufig positiv wie jene symptomfreien Mütter, bei welchen die Erkrankung in der Anamnese nachweisbar ist.

In den letzten drei Jahren wurde im Laboratorium der Klinik die Wa.R. 505mal gleichzeitig bei der Mutter und ihrem Kind angestellt. Sowohl bei der Mutter wie bei dem Kind war die Reaktion negativ 274mal; bei dem Kind negativ, bei der Mutter positiv war sie 24mal; bei dem Kind und bei der Mutter war die Wa.R. positiv 142mal = 71,6 %; bei dem Kind positiv und bei der Mutter negativ war sie 56mal = 28,4 %; 9mal war der Befund fraglich. Nimmt man bei der Beurteilung der

negativen Befunde in Betracht, daß bei der Mehrzahl der Mütter die serologische Untersuchung bloß einmal angestellt werden konnte, ferner, daß zwar die Zahl der die luetische Erkrankung zugebenden, antiluetisch behandelten Mütter eine geringe ist, diese aber die Blutentnahme mit der Begründung, sie wüßten sowieso daß sie krank sind, oft verweigern, und daß in unserem Material der Prozentsatz der Mütter von größeren Kindern ein ziemlich hoher ist, so erscheint obige Zahl negativer Befunde als eine ziemlich niedrige, und es läßt sich sagen, daß auch wir bei den Colles-Müttern so oft positive Wa.R. fanden, als dies dem bei der Lues latens auch sonst gefundenen Prozentsatz (durchschnittlich 80 %) entspricht. Ohne auf die Frage der Übertragungsweise der L. c. näher eingehen zu wollen soll jedoch bemerkt werden, daß mehrere Autoren, wie *Maggiore, Marshall, Cassoute* leugnen, daß diese serologischen Befunde einen sicheren Beweis dafür bilden, daß jede Mutter eines luetischen Kindes selbst luetisch infiziert sein Mutter eines luetischen Kindes selbst luetisch infiziert sein muß.

Unter den 195 im letzten Jahre untersuchten Müttern befanden sich 114 solche, deren Kind luetisch war. Von diesen Müttern gaben 24 die Infektion zu, und die meisten von diesen waren auch behandelt worden; die übrigen waren angeblich alle stets gesund; doch wußten 17 Mütter, daß der Vater des Kindes an Syphilis erkrankt war (meistens handelte es sich in diesen Fällen um Infektionen die während der Ehe, im Kriege erworben wurden). Die vergleichenden serologischen Untersuchungen ergaben folgendes beachtenswertes Resultat:

**Wa.R. positiv in 63' 1%, die ganz schwachen (+) Reaktionen mitgerechnet 71%.**
**D.M. „ „ 56' 8%, „ „ „ „ „ 60' 9%.**
**M.T.R. „ „ 69' 6%, „ „ „ „ „ 70' 9%.**
**S.G.R. „ „ 41%, „ „ „ „ „ 47' 4%.**
**Wenigstens nach einer Reaktion** *ausgesprochen positiv* **80' 7%.**

Unter den nach Wassermann negativ reagierenden Sera waren viele, bei welchen die M.T.R. positiv ausfiel; aber auch die D.M. und die S.G.R. trugen zur Vermehrung der positiven Befunde bei; es kam aber auch sehr oft vor, daß bei positiver Wa.R. einzelne oder alle Ausflockungsreaktionen negativ ausfielen.

*Durch die neueren Methoden wird die Möglichkeit der Erkennung der latenten Syphilis vermittels einer einmaligen Blutuntersuchung erheblich vergrößert.* Für die L. c. hat diese Tatsache eine besondere Bedeutung; die Verhütung der kongenitalen Syphilis ist sowohl vom sozialhygienischen wie vom medizinisch-wissenschaftlichen Standpunkt aus eine gleich wichtige

Aufgabe. Sie ist verhältnismäßig nicht schwer lösbar; denn wie dies *Wagner* neuerdings betont, ergibt die Behandlung der Mütter während der Schwangerschaft sehr gute Erfolge. Während nach *Sauvage* 217 luetische, unbehandelte Mütter nur 15 % lebende, gesunde Kinder zur Welt brachten, konnte *Seitz* feststellen, daß, falls die Mutter während der Schwangerschaft behandelt wurde, 83 % der Kinder gesund blieb. Es sollte also möglichst jede luetische Schwangere behandelt werden. Um dies erreichen zu können, muß eben die latente Syphilis erkannt werden. Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß die gleichzeitig mit mehreren Methoden durchgeführte serologische Untersuchung die Erkennung derselben wesentlich erleichtert; dabei können auch die in der Schwangerschaft gehäuft vorkommenden unspezifischen Reaktionen unschwer erkannt werden.

Die folgende Zusammenstellung zeigt den Zusammenhang zwischen dem Alter der luetischen Kinder und dem Prozentsatz positiver Reaktionen bei den Müttern derselben.

| Alter des Kindes: | Wa.R. | D.M. | M.T.R. | S.G.R. |
|---|---|---|---|---|
| | bei der Mutter positiv | | | |
| 1. Lebensjahr . . . . | 84'8% | 88'4% | 82'4% | 55'6% |
| 2. Lebensjahr . . . . | 85'7% | 94'4% | 100% | 50% |
| 3.—14. Lebensjahr . . | 53'8% | 41'6% | 55% | 30%. |

Nach unseren Beobachtungen nimmt die Zahl der positiven Reaktionen im dritten Jahre stark ab, zwischen dem dritten und dem vierzehnten Jahre sind weitere Unterschiede kaum bemerkbar.

Unter jenen 84 Müttern, deren Kinder sich als gesund erwiesen, befanden sich 11, in deren Anamnese Lues nachweisbar war, weitere 8 gaben an, daß der Vater des Kindes an Syphilis erkrankt sei. Von diesen 19 Müttern reagierten 6 mit der Wa.R. positiv, bei noch einer war die M.T.R. positiv; diese 7 Mütter waren alle symptomfrei; bezüglich des Profétaschen Gesetzes soll deshalb nur erwähnt werden, daß *Fischl* auf Grund seiner reichen Erfahrungen und genauen Beobachtungen auch in seinen jüngsten Arbeiten an seinem Standpunkt festhält, wonach das symptomfreie Kind einer manifest luetischen Mutter gegenüber der Syphilis eine *zeitlich bedingte Immunität* besitzen kann.

Zur Frage der Übertragung der L. c. wollen wir noch bemerken, daß es nicht möglich ist, aus dem serologischen und dem klinischen Befund der Eltern sichere, in jedem Fall zutreffende Folgerungen bezüglich des Kindes ziehen zu können.

Auch wir beobachteten, daß Vater und Mutter die Infektion zugaben; bei beiden war die Wa.R. ++++ positiv, die Mutter wurde während der Schwangerschaft nicht behandelt, und bei dem Kind sprach trotzdem während 1½jähriger Beobachtung nichts für eine luetische Erkrankung. Andererseits kommt auch vor, daß das Kind mit manifesten Symptomen und positiver Wa.R. geboren wird; bei den Eltern hingegen ist in der Anamnese nichts nachweisbar, und auch der klinische und der serologische Befund ist bei beiden ein negativer. Zwischen diesen zwei Extremen sind zahlreiche Möglichkeiten vorhanden. Auch die alte Regel, daß je älteren Datums die Infektion der Eltern ist, um so besser sei die Prognose bezüglich der Gesundheit des Kindes, hat ihre gar nicht seltenen Ausnahmen. Einzelne Autoren (*Boas, Lucas*) fanden, daß, wenn bei der Mutter des luetischen Kindes die Wa.R. positiv ausfällt, dies quoad vitam des Kindes eine schlechtere Prognose des Kindes bedeutet, als wenn sie negativ ist; nach unserer Ansicht wäre es unrichtig diese Beobachtung als eine allgemein gültige Regel aufstellen zu wollen.

*Steinert* und *Flusser* machen darauf aufmerksam, daß in dem serologischen Verhalten der Mutter und ihres Kindes gewisse gemeinsame Eigentümlichkeiten vorhanden sein können, und zwar wenn bei dem Kind trotz manifester Symptome die Wa.R. negativ war, so fiel auch bei den Müttern, auch dann, wenn bei ihnen manifeste Symptome vorhanden waren, die Wa.R. meistens (88 %) negativ aus. Diese Beobachtung können wir insofern ergänzen, daß wir öfters bei Mutter und Kind dasselbe divergierende Verhalten gegenüber den einzelnen Reaktionen fanden, z. B. bei beiden war die Wa.R. positiv, die D.M., M.T.R., S.G.R. negativ; technische Fehler oder sonstige Zufälle konnten hierbei ausgeschlossen werden.

Bei Müttern und besonders bei stillenden Frauen sahen wir während den in den letzten drei Jahren angestellten Hunderten von Untersuchungen niemals solche positive oder fragliche Reaktionen, bei welchen der Verdacht einer unspezifischen Reaktion in Betracht gekommen wäre; das soll deshalb festgestellt werden, weil z. B. *Wesener* und neuerdings *Siegert* der Meinung sind, daß eine positive Wa.R. an und für sich die Verwendung einer Frau als Amme nicht ausschließt; berücksichtigt man die etwaigen Folgen, so kann wohl diesem Standpunkt nicht zugestimmt werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen können wir folgendermaßen zusammenfassen:

*Bei der L. c. ist die Wa.R. empfindlicher als die Ausflockungsreaktionen; letztere sollen aber auch angewendet werden; denn sie sind sehr einfach, können ausnahmsweise bei luetischen Kindern mit negativer Wa.R. positiv ausfallen und verringern die Zahl der unsicheren Befunde. Stimmen sie mit der Wa.R. überein, so erhöhen sie den Wert des serologischen Befundes; ist der Befund ein divergierender, so soll der Fall mit verdoppelter Aufmerksamkeit beobachtet werden.*

*Bei den symptomlosen Müttern luetischer Kinder erwiesen sich die neueren Methoden, und besonders die M.T.R. als sehr wertvoll; denn durch die mit mehreren Methoden parallel angestellte serologische Untersuchung wird die Erfassung der Lues latens im allgemeinen, somit auch bei Schwangeren, wesentlich erleichtert; hierdurch könnte die Verhütung der L. c. gefördert werden.*

## *Literaturverzeichnis.*

*Boas*, Die Wa.R. — *Baisch*, Ref. Ztrbl. f. Kinderh. 4. — *Bering*, M. Kl. 1923. 32. — *Böing*, Berl. kl. Wschr. 1921. 20. — *Bruck*, D. m. Wschr. 1922. 31. 1923. 25. — *Büchler*, Magy. Orv. Arch. 23. 5. — *Cassoute*, Bull. de la soc. de Péd. 1914. 3. — *Castro-Freise* und *Meneres*, Ref. Ztrbl. f. Kinderh. 12. — *Dold*, D. m. Wschr. 1922. 8. 24. M. Kl. 1922. 45. — *Duzár*, Jahrb. f. Kinderh. 100. — *Engelhorst*, Kl. Wschr. 1922. 35. — *Esch* und *Wieloch*, M. m. Wschr. 1922. 25. — *Fischl*, Diagn. u. th. Irrtümer in der Kinderh. 6. Mon. f. Kinderh. XXV. 6. — *Fischl* und *Steinert*, Arch. f. Kinderh. 69. — *Förtig*, D. m. Wschr. 1923. 6. — *Frank*, Mon. f. Kinderh. XXV. — *Holländer*, Kl. Wschr. 1923. 7. — *Hajos* und *Hofhauser*, W. kl. Wschr. 1923. 9. — *Hull* und *Faught*, Ref. La Pediatria XXX. 1. — *György*, M. m. Wschr. 1921. 26. — *Handorn* und *Georgi*, Ztschr. f. Gyn. 1923. 23. — *Hoeden*, Ref. M. m. Wschr. 1923. 8. — *Klein*, D. m. Wschr. 1923. 8. — *Kingery*, Ref. Ztrbl. f. Kinderh. XI. — *Kundratitz*, Jahrb. f. Kinderh. 101. — *Klaften* und *Kálmán*, Ztschr. f. Geb. 86. 1. — *Levinson*, Ref. Mon. f. Kinderh. XX. — *Lange*, Jahrb. f. Kinderh. 90. — *Lucas*, Arch. of. Ped. 30. — *Klimmer*, Technik u. Meth. der Bakt. u. Serol. — *Maggiore*, La Pediatria. 1916. — *Martin, Thomas, Siegert*, Sitzungsberichte. Ref. Mon. f. Kinderh. XXIII. — *Mulzer-Husler*, Die Syph.-Erkrankungen usw. — *Marshall*, Ref. Arch. f. Kinderh. 59. — *Munter*, Ztschr. f. Kinderh. 97/22. — *Nobécourt* und *Bonnet*, Ref. Ztrbl. f. Kinderh. 10. — *Rietschel*, Ergebnisse der Inn. Mediz. Kinderh. 12. — *Rüscher*, D. m. Wschr. 1922. 7. 1923. 9. — *Ruete*, M. m. Wschr. 1922. 3. — *Sainz de Aya*, Ref. Mon. f. Kinderh. XXI. — *Sachs* und *Oettingen*, M. m. Wschr. 1921. 12. — *Schneider*, D. m. Wschr. 1922. — *Steinert*, Jahrb. f. Kinderh. 90. — *Steinert* und *Flusser*, Arch. f. Kinderh. 65. — *Strempel*, M. m. Wschr. 1922. 3. — *Stümpke*, M. m. Wschr. 1922. 15. — *Thomas* und *Pesch*, Ztschr. f. Kinderh. 28. — *Tezner*, Mon. f. Kinderh. XXII. — *Veeder* und *Jeans*, Ref. Arch. f. Kinderh. 64. — *Váró*, Orv. Hetilap. 1922. 5. — *Yesington* und *Kolschaw*, Ref. Arch. f. Kinderh. 66. — *Yuenkwei-Huang*, M. m. Wschr. 1923. 12. — *Zeißler*, D. m. Wschr. 1922. 45. — *Wagner*, M. Kl. 1923. 1. usw.

II.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.)

# Untersuchungen über Ölsäurehämolyse bei Säuglingsanämien.

Von

Dr. KARL BENJAMIN.

*Fragestellung.*

Von den exogenen Schädigungen, die im Säuglingsalter zur Anämie führen, sind von besonderer Wichtigkeit die fieberhaften Infektionen und die Überernährung mit Milch. So unzweifelhaft die Bedeutung der Milchüberfütterung durch die Erfahrung erwiesen ist, so wenig Sicheres weiß man doch über die Art ihrer Wirkung. Während man zunächst eine aktive Schädigung durch die Milch oder einen Milchbestandteil annahm, gewann in den letzten Jahren die Ansicht Verbreitung, daß die einseitige Milchernährung nur oder doch vorwiegend wegen ihrer qualitativen Unvollständigkeit, als ein „Fehlnährschaden", die Entstehung von Anämien begünstigt [*L. F. Meyer* [8]), *Finkelstein* [4]), *Aron* [1])]. Andererseits beweisen die Befunde einer Hämosiderose in Leber und Milz [*Kleinschmidt* [7])] und einer vermehrten Urobilinogenausscheidung im Stuhl [*Glanzmann* [5])] mit Sicherheit einen vermehrten Blutzerfall bei der alimentären Anämie, und machen die Annahme einer infolge insuffizienter Nahrung verschlechterten Blutbildung zum mindesten überflüssig. Diese teilweise widersprechenden Anschauungen könnten einen Ausgleich finden auf Grund neuerer Erfahrungen aus der Pathologie des Erwachsenen, daß nämlich bei gewissen Anämien, z. B. bei bösartigen Neubil-

dungen, der normale Schutz des Blutplasmas gegen blutlösende Faktoren vermindert ist, sowohl gegen pathologische Hämolysine als auch gegen die bei der physiologischen Blutmauserung wirksamen. Für die alimentären Säuglingsanämien gewinnt nun diese Erklärung gerade dann an Wahrscheinlichkeit, wenn man in herkömmlicher Weise den verseiften Fettsäuren der Milch hämolysierende Wirkung zuschreibt. Die Fettsäuren werden nämlich im Blute hauptsächlich durch Veresterung mit Cholesterin entgiftet; dieses aber wird, wie jetzt als gesichert gelten kann, so gut wie gar nicht im Körper gebildet, ist in der Kuhmilch nur in sehr geringen Mengen enthalten, nimmt auch in der Frauenmilch während der Laktation rasch ab und wird erst mit der Gemüsekost als Phytosterin oder besonders mit dem Lebertran dem Säugling reichlicher zugeführt.

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage, ob es sich bei der alimentären Säuglingsanämie um die hämolytische Wirkung des Milchfettes handelt, zunächst unentschieden bleiben. Es soll nur geprüft werden, ob bei Versuchen in vitro das Blut anämischer Säuglinge der Hämolyse durch Ölsäure überhaupt stärker ausgesetzt ist als das Blut gesunder. Wenn ja, so bleibt zu untersuchen, ob die stärkere Hämolyse auf einer verminderten Erythrozytenresistenz oder auf einer verminderten Schutzkraft des Plasmas beruht, und schließlich, wie weit sich für solche Abweichungen eine Unterlage in der chemischen Zusammensetzung des Blutes finden läßt.

## *Methodik.*

In der Ausführung meiner Versuche hielt ich mich an das Vorbild von *Kahn* und *Potthoff*[6]), welche die Hemmung der Oleathämolyse durch die Sera von Gesunden und von Krebskranken untersuchten. Das Blut wurde den Säuglingen durch Sinuspunktion regelmäßig 4 Stunden nach der ersten Morgenmahlzeit entnommen. Zur Bestimmung der Hämolyse im Vollblut wurden wenige Kubikzentimeter Blut mit einer kleinen Menge Natriumfluorid ungerinnbar gemacht und davon 0,5 ccm mit 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Diese Blutverdünnung wurde in Reihen sterilisierter Reagensgläser mit abgestuften Mengen einer nach der Vorschrift von *Kahn* und *Potthoff* hergestellten Natriumoleatlösung pipettiert. Die Ölsäurestammlösung bestand aus 0,5000 g Acid. oleinic. pur.

in 10 ccm Alkohol. Aus dieser wurde für jeden Versuch eine Oleatlösung von 0,015 % durch Neutralisation mit Natronlauge und Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Die Mengenverhältnisse übernahm ich zunächst ebenfalls von *Kahn* und *Potthoff*, später fand ich, daß der Beginn der Hämolyse häufig noch unterhalb der schwächsten Oleatkonzentration eintrat, und begann für den Rest der Fälle die Reihe nicht mit 0,60 ccm Oleatlösung, sondern mit 0,40 ccm nach folgendem Schema:

| I. | | | | | Kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|
| Oleatlösung von 0,015 % . . . | 0,40 | 0,45 | 0,50 | usw. bis 0,90 | — |
| Physiologische Kochsalzlösung | 0,80 | 0,75 | 0,70 | „ „ 0,30 | 1,20 |
| Blutverdünnung . . . . . . | 0,20 | 0,20 | 0,20 | „ „ 0,20 | 0,20 |

Die pipettierte Reihe blieb eine Stunde im Brutofen von 37°, nach einer weiteren halben Stunde wurde das Ergebnis der Hämolyse abgelesen.

Gleichzeitig mit diesem Hämolyseversuch des Vollbluts wurde jeweils die Oleatresistenz der Erythrozyten bestimmt. Ein Teil des entnommenen Blutes wurde im sterilisierten Schüttelgefäß defibriniert, darauf die Erythrozyten dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und abzentrifugiert, schließlich 0,2 ccm des Erythrozytenbreies mit 4,8 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Die Oleatlösung muß für diesen Versuch wegen der fehlenden Schutzwirkung des Plasmas natürlich stärker verdünnt werden, nämlich auf 0,005 %. Auch hier begann ich meine Reihe in den späteren Fällen mit schwächerer Konzentration als *Kahn* und *Potthoff* und mit feinerer Abstufung (Abstände von 0,05 ccm statt 0,1 ccm) und wählte folgendes Schema:

| II. | | | | | Kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|
| Oleatlösung von 0,005 % . . . | 0,05 | 0,10 | 0,15 | usw. bis 0,50 | — |
| Physiologische Kochsalzlösung | 1,25 | 1,20 | 1,15 | „ „ 0,80 | 1,30 |
| Erythroz.-Aufschwemmung . . | 0,20 | 0,20 | 0,20 | „ „ 0,20 | 0,20 |

Wenn meine Voraussetzung, bei den zu untersuchenden Anämiefällen eine verminderte Schutzkraft des Serums gegen die Oleatwirkung zu finden, sich bestätigen sollte, so war bei diesen Versuchspaaren eine stärkere Hämolyse des Vollbluts bei nicht oder nur wenig verminderter Erythrozytenresistenz zu erwarten. Um einen solchen Befund weiter zu erhärten,

wurde in mehreren Fällen ein weiterer Versuch mit dem zu prüfenden Serum zusammen mit den Erythrozyten einer gesunden Vergleichsperson gewählt. Ich nahm dazu gewöhnlich die gewaschenen Erythrozyten meines eigenen Blutes, einmal auch die eines anderen gesunden Erwachsenen, und setzte die Reihe nach folgendem Schema an:

| III. | | | | | Kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|
| Oleatlösung von 0,1% . . . | 0,40 | 0,45 | 0,50 | uws. bis 0,90 | — |
| Physiologische Kochsalzlösung | 0,70 | 0,65 | 0,60 | „ „ 0,20 | 1,10 |
| Patientenserum . . . . . . | 0.20 | 0,20 | 0,20 | „ „ 0,20 | 0,20 |
| Vergleichserythroz.(4%ige Aufschwemmung) . . . . . . | 0,20 | 0,20 | 0,20 | „ „ 0,20 | 0.20 |

Gleichzeitig wurde die Resistenz der Vergleichserythrozyten allein nach der oben beschriebenen Weise (Schema II) bestimmt, und zwar jedesmal von neuem, weil die Ergebnisse von verschiedenen Tagen nicht zusammenfielen*).

Außer diesen Hämolyseversuchen wurden in den meisten Fällen noch folgende Werte im gleichzeitig entnommenen Blut bestimmt: Hämoglobin nach Sahli, Refraktion des Serums, Trockensubstanzgehalt des Serums, Cholesteringehalt des Serums.

Die Bestimmung der Trockensubstanz im Serum erfolgte nach der Bangschen Mikromethode mittels Torsionswage. Die angegebenen Größen sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen.

Die Bestimmung des Cholesteringehalts wurde zunächst nach der Digitonin-Mikromethode versucht, weil diese auch die Trennung von freiem und verestertem Cholesterin erlaubt. Bei den kleinen Cholesterinmengen gelang es jedoch trotz langen Bemühens nicht, gut übereinstimmende Doppelbestimmungen zu erzielen. Ich begnügte mich deshalb mit der kolorimetrischen Methode von *Autenrieth* und *Funk*, obwohl diese bei dem oft abweichenden Farbton des Vergleichskeiles nicht immer genaue Ablesung ermöglicht und freies Cholesterin mit den Cholesterinnestern zusammen bestimmt.

---

*) Für gewissenhafte Hilfe beim Pipettieren bin ich Fräulein *Kötschau* zu bestem Danke verpflichtet.

*Ergebnisse.*

| Nr. | Diagnose | Hb. % | Hämolyse[1] | | | Vergleichs-Erythrozyten | Serum-Trockensubstanz % | Serum-Eiweiß (refraktometr.) % | Serum-Cholesterin % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vollblut | Erythrozyten | Serum mit Vergleichs-Erythrozyten | | | | |
| 1. | Gesund . . . . | 60 | 0,65—0,70 | 0,40—0,45 | — | — | 7,6 | 6,3 | 0,18 |
| 2. | „ . . . . . . | 72 | 0,60—0,65 | 0,2—0,4 | — | — | — | — | — |
| 3. | „ . . . . . . | 65 | 0,65—0,70 | 0,3—0,4 | — | — | — | — | — |
| 4. | „ . . . . . . | 65 | 0,70—0,75 | 0,3—0,4 | 0,70—0,75 | 0,3—0,4 | — | — | — |
| 5. | „ . . . . . . | 70 | 0,70—0,75 | 0,2—0,3 | 0,70—0,75 | 0,4—0,5 | 6,6 | — | 0,16 |
| 6. | Rachitis (Milchüberfütterung, chron. Bronchitis) | 60 | 0,70—0,75 | 0,1—0,2 | 0,60—0,65 | 0,2—0,3 | 7,7 | 6,7 | 0,15 |
| 7. | schwere Anämie (infekt. u. aliment.) | 18 | 0,45—0,50 | 0,3—0,4 | 0,40—0,50 | 0,20—0,25 | 6,4 | 4,9 | 0,14 |
| 8. | aliment. Anämie . | 32 | < 0,60 | 0,3—0,4 | 0,60—0,70 | 0,1—0,3 | 7,5 | 5,9 | 0,12 |
| 9. | „ „ | 28 | 0,50—0,55 | 0,1—0,3 | — | — | 9,6 | 8,4 | 0,08 |
| 9a. | ders. nach Behandlung . . . . . | 55 | 0,50—0,60 | 0,1—0,2 | 0,75—0,80 | 0,1—0,2 | 9,5 | 8,2 | 0,13 |
| 10. | Empyem . . . . | 33 | < 0,60 | < 0,1 | < 0,60 | 0,3—0,5 | 6,9 | 6,6 | wenig |
| 11. | „ . . . . . | 50 | 0,40—0,45 | 0,05—0,10 | 0,30—0,40 | 0,15—0,20 | 6,0 | 5,0 | 0,07 |
| 12. | Pneumonie (Rekonvaleszent) . . | 47 | 0,55—0,65 | 0,1—0,2 | > 0,60 | 0,1—0,2 | — | — | 0,09 |
| 13. | Pneumonie . . . . | 43 | 0,50—0,55 | 0,2—0,3 | — | — | 7,0 | 6,0 | 0,11 |
| 14. | „ (3. Krankheitstag) . . . . | 53 | 0,45—0,50 | 0,15—0,20 | — | — | 8,1 | — | 0,10 |

In vorstehender Tabelle sind 14 brauchbare und untereinander vergleichbare Hämolyseversuche verzeichnet, 5 von gesunden Säuglingen, 1 von einem rachitischen, täglich mit 1 l Vollmilch ernährten, aber nicht anämischen Kinde, 1 von einer ganz schweren Anämie, wahrscheinlich alimentärer und infektiöser Ätiologie, 2 von alimentären Anämien und 5 von Anämien bei Pneumonien und Pleuraempyemen. Alle Untersuchten standen im Alter von 2 bis 12 Monaten.

Bei der Erythrozytenhämolyse ist in den meisten Fällen nur eine Dezimalstelle angegeben, nämlich bei den älteren Reihenversuchen mit Abständen von 0,1 ccm; bei allen Angaben mit zwei Dezimalstellen betrug der Abstand 0,05 ccm. Wenn die angeführten Grenzwerte weiter voneinander entfernt

[1]) Grenzwerte von deutlich positivem und negativem Ausfall in Kubikzentimeter Oleatlösung.

sind, als dem einfachen Abstand von zwei benachbarten Gliedern der Reihe entspricht, so zeigte das Zwischenglied undeutliche oder unvollständige Hämolyse.

Die Tabelle zeigt zunächst, daß die Hämolyse des Vollbluts der Anämischen bei ausnahmslos geringerer Oleatkonzentration eintrat als bei den Gesunden, bei den Anämischen durchschnittlich um 0,50 ccm entsprechend einer Oleatkonzentration von etwa 0,0054 %, bei den Gesunden durchschnittlich um 0,70 ccm, entsprechend einer Konzentration von 0,0075 %.

Bezüglich der Erythrozytenresistenz sind die Versuchsergebnisse weniger klar. Schon die Hämolyse der Vergleichserythrozyten, die mit Ausnahme von Fall 11 immer von der gleichen Person stammten, schwankt bei den verschiedenen Versuchen zwischen 0,1 und 0,5 ccm, das heißt zwischen Konzentrationen von 0,0003 % und 0,0017 %. Vielleicht rührt das daher, daß beim Auswaschen der Erythrozyten je nach Dauer und Intensität verschiedene Mengen von Lipoiden aus den roten Blutkörperchen ausgeschwemmt werden, oder auch ihr Elektrolytgehalt verändert wird. Jedenfalls beweisen die großen Schwankungen schon bei derselben gesunden Versuchsperson, daß die Methodik in der angewandten Form für den gewünschten Zweck ungeeignet war. Nur das kann festgestellt werden, daß zwischen der Erythrozytenhämolyse bei Gesunden und bei Anämischen kein durchgängiger Unterschied zu finden ist. Ob dagegen die besonders starke Hämolyse bei den Erythrozyten der Fälle mit fieberhaften Infekten, besonders mit chronischen Eiterungen (Fall 10 und 11), nicht auf Zufall beruht, muß bei den Mängeln der Methode offen bleiben.

Die Versuche mit Patientenserum und normalen Vergleichserythrozyten, die als experimenta crucis die verminderte Serumhemmung dartun sollten, entsprechen im allgemeinen gut der Erwartung. Natürlich ist dabei der jeweilige Ausfall der Hämolyse von Vergleichserythrozyten ohne Serum mit zu berücksichtigen. Nur zwei Fälle von alimentärer Anämie weichen von dem erwarteten Verhalten ab.

Welche Eigenschaften des Serums sind es nun, die diese Verminderungen seiner Hämolyse-Schutzwirkung bedingen? In Übereinstimmung mit früheren Untersuchern fand ich ebenfalls bei sämtlichen Anämiefällen eine bedeutende Verminderung des Cholesterins im Serum. Die Möglichkeit, diesen Be-

fund als Folge der hydrämischen Verdünnung des Serums bei Anämien zu erklären, ist abzulehnen; denn der Cholesterinspiegel ist viel tiefer abgesunken als die übrigen Trockenbestandteile des Serums. Bei den gesunden Fällen (1, 5 und 6) betragen die gefundenen Cholesterinmengen etwa 2,2% der Gesamttrockensubstanz, hingegen bei den anämischen nicht nur absolut weniger, sondern auch auf die Trockensubstanz bezogen nur etwa 1,4% derselben. Der niedrigste Cholesterinwert findet sich sogar bei einem Fall von alimentärer Anämie mit besonders hohem Trockensubstanzgehalt des Serums. Es ist danach also nicht abzuleugnen, daß der Zusammenhang zwischen Anämie und Serumcholesterin ein direkter sein muß.

Allerdings zeigen meine Ergebnisse, daß die Stärke der Hämolysehemmung nicht in vollständigem Parallelismus zum Cholesteringehalt verläuft. Es müssen also auch andere Qualitäten des Serums bei der Hämolyse von Einfluß sein. Zunächst ist auch bei der Oleathämolyse der Elektrolytgehalt des Serums nicht bedeutungslos; vor allem aber entfalten auch die anderen Kolloide, die Eiweißkörper des Serums, eine beträchtliche Schutzwirkung gegen das Oleat (*Kahn* und *Potthoff*).

Diese Tatsache ist vermutlich von Bedeutung bei den Anämien infektiöser Ätiologie. Ich habe früher gezeigt, daß der Säugling im Fieber viel stärker mit einer Serumhydrämie und relativer Verminderung der Serumalbumine reagiert als ältere Individuen, und daß diese Hydrolabilität des Blutes bei Infekten um so stärker ist, je jünger der Säugling ist, daß sie sogar schon während des ersten Lebensjahres mit den zunehmenden Lebensmonaten bedeutend zurückgeht [2]). Es liegt nahe, darin überhaupt die besondere Disposition des Säuglings zu infektiösen Anämien zu suchen. In der Tat zeigte das Serum bei den untersuchten Fällen mit fieberhaften Infekten immer deutlich verminderte Schutzwirkung, und zwar entsprechend der von mir früher beobachteten nachhaltigen Dauer der Serumverwässerung auch noch nach dem Abklingen der Temperaturerhöhung (Fall 12). Wichtiger noch ist, daß die Verstärkung der Hämolysewirkung auch beim Beginn der Fieberkrankheit schon nachweisbar ist, zu einer Zeit, in welcher der Blutstatus noch keine Anämie zu zeigen braucht, weil die hämolysierende Schädigung noch nicht lange genug eingewirkt hat (Fall 14). Natürlich ist es auch sonst nicht angängig, eine Übereinstimmung zwischen Hämoglobingehalt und Oleatbin-

dungsvermögen des Serums zu erwarten, ohne die Dauer der anämisierenden Schäden zu berücksichtigen.

Übrigens ist der Grad der Serumverwässerung durch das Fieber bei den untersuchten Fällen nicht ohne weiteres nach dem Trockensubstanzgehalt bzw. dem Refraktionswert zu beurteilen, da ja die zugehörigen Werte vor der Erkrankung nicht bekannt sind. —

Es bleibt noch zu erörtern, welche Anwendung diese Versuchsergebnisse in vitro zur Erklärung der Anämieentstehung im Organismus zulassen. Die Frage, ob die Seifen ungesättigter oder gesättigter Fettsäuren im Blute überhaupt in der gleichen Konzentration wie in meinen Versuchen vorkommen, ist dabei müßig; denn bei der Anämie handelt es sich niemals um eine totale Hämolyse, sondern nur um den Zerfall einzelner, nämlich der ältesten und am wenigsten resistenten Erythrozyten.

Falls also auch bei den Säuglingsanämien der Übertritt von Fettsäuren ins Blut als hämolytischer Faktor wirksam ist, scheint mir die Deutung der klinischen Tatsachen in folgender Weise möglich:

1. Ebensowenig wie eine bestimmte Oleatkonzentration jedes Blut unterschiedlos hämolysiert, ebensowenig genügt die Milchüberfütterung allein, eine Anämie hervorzurufen. Mancher Säugling wird nicht anämisch trotz dauernder Überernährung mit Milch, weil die konstitutionelle Vorbedingung fehlt, das heißt weil das Bindungsvermögen des Serums für Fettsäuren ausreicht.

2. Die entgiftende Fähigkeit des Blutplasmas entspricht vor allem seinem Cholesteringehalt. Die Entwicklung einer alimentären Anämie ist daher denkbar als die Folge einer bestehenden Hypocholesterinämie. Ebenso ist aber möglich, daß die Cholesterinverarmung des Serums erst sekundär durch den alimentären Schaden hervorgerufen oder wenigstens verstärkt wird. Das gilt nicht nur in dem Sinne, daß durch Veresterung mit Fettsäuren der bleibende Rest von ungebundenem Cholesterin eingeschränkt wird, sondern auch bezüglich einer Abnahme des Gesamtcholesterins im Blute. In der Einleitung wurde angedeutet, daß die einseitige Milchernährung wegen ihrer Cholesterinarmut einen Fehlnährschaden bedingen könnte. Dieser naheliegenden Hypothese widerspricht aber, daß, wie Bilanzuntersuchungen von *Beumer*[3]) gezeigt haben, auch die

geringen Cholesterinmengen der Kuhmilch den Cholesterinbestand des Körpers zu erhalten vermögen, andererseits Brustkinder sogar bei negativer Cholesterinbilanz gut gediehen sind. Ich möchte deswegen auf eine andere Möglichkeit hinweisen, wie ohne Rücksicht auf den Cholesterinumsatz, ja sogar bei positiver Cholesterinbilanz, im Blute eine Abnahme des Cholesterins infolge der Milchnahrung eintreten kann.

Die Darmverdauung von Eiweiß und wahrscheinlich auch Fett veranlaßt eine vermehrte Gallenabsonderung. Mit der Gallebildung wird Cholesterin dem Blute entzogen, teils als unveränderter Gallebestandteil, teils dadurch, daß das Blutcholesterin, wie neuerdings angenommen wird, die Muttersubstanz der Gallensäuren darstellt. Dieses Gallecholesterin kann zwar durch Rückresorption aus dem Darm wieder ins Blut gelangen, je stärker aber die Eiweiß- und Fettverdauung im Gange ist, um so mehr wird von dem Gesamtcholesterin bei seinem Kreislauf jeweils auf den Darm, um so weniger auf den Blutanteil entfallen. Eine eiweiß- und fettreiche Nahrung wie die Kuhmilch wird demgemäß immer einen beträchtlichen Teil des Cholesterins über die Galle in den Darm ablenken und so eine Senkung des Cholesterinspiegels im Blute bewirken*).

Damit soll noch nicht geleugnet werden, daß auch echte Cholesterinverarmungen durch dauernd negative Bilanzen vorkommen mögen. Die Untersuchungen von *Wacker* und *Beck*[9]) über die wechselseitige Beeinflussung der Cholesterin- und Fettresorption lassen es möglich erscheinen, daß beim Milchnährschaden mit Kalkseifenstühlen und bei verschlechterter Fettausnützung auch die Resorption des Cholesterins vermindert ist.

3. Eine besondere Disposition für die Wirksamkeit der Fettsäurehämolyse bedingen fieberhafte Infekte. Auch bei diesen Fällen ist der Cholesteringehalt stark vermindert; wahrscheinlich wirkt außerdem die relative Eiweißverarmung des Serums in gleicher Richtung. In diesem Falle könnte die starke Blutverwässerung des Säuglings im Fieber die besondere Gefährdung gerade dieser Altersstufe durch anämisierende Infekte erklären.

---

*) Die Richtigkeit dieser Annahme habe ich durch einen Versuch nachgeprüft. Bei einem gesunden Säugling von 10 Monaten fiel der Cholesteringehalt des Serums nach der Aufnahme von 200 ccm Vollmilch-Grießbrei in 45 Min. fast auf die Hälfte des Nüchternwertes ab.

## *Literaturverzeichnis.*

[1]) *Aron*, Klin. Wschr. 1922. 2035. — [2]) *Benjamin*, Jahrb. f. Kinderh. 96. 181. — [3]) *Beumer*, Ztschr. f. Kinderh. 33. 184. — [4]) *Finkelstein*, Lehrb. d. Säuglingskr. 2. Aufl. — [5]) *Glanzmann*, Jahrb. f. Kinderh. 84. 95. — [6]) *Kahn* und *Potthoff*, Ztschr. f. exp. Mediz. XXIX. 169 u. XXXI. 423. — [7]) *Kleinschmidt*, Jahrb. f. Kinderh. 83. 97 u. 121. — [8]) *L. F. Meyer*, D. M. Wschr. 1919. 1345. — [9]) *Wacker* und *Beck*, Ztschr. f. Kinderh. 29. 331.

III.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Köln
(Leiter: Geh. Med.-Rat Prof. *Siegert*].)

# Steigerung der Eosinophilen im Blute bei Scharlachkranken nach parenteraler Zufuhr von Caseosan.

Von

Dr. ERNST RINGWALD.

Oft kommen Kinder nach einem Ausschlag unbekannter Art zur Aufnahme in ein Krankenhaus, und es tritt an den Arzt die Frage heran: Handelt es sich um einen Scharlach mit abgeblaßtem Exanthem?

Welche Möglichkeiten bestehen nach Abklingen eines Ausschlages, denselben nachträglich als *Scharlachexanthem* anzusprechen? Die Schuppung im Zusammenhang mit einer Otitis media, einer Polyarthritis oder Nephritis kann die Klärung des Krankheitsbildes erleichtern, eine sichere Diagnose aber nicht ermöglichen. Nach *Thomas-Pesch* kann zur nachträglichen Diagnosenstellung der positive Ausfall der Wa.R. bzw. negative Meinickesche bei positiver Wassermannscher Reaktion herangezogen werden. Auch kann die Anhäufung von Epithelien im Urin in zweifelhaften Fällen mit feinen schwer feststellbaren Hautabschilferungen uns einen Wegweiser zur Erkennung der Krankheit geben (*Gonnella*).

Das wichtigste diagnostische Hilfsmittel bleibt uns jedoch in der Verwertung des Blutbildes. Ausgehend von der Tatsache, daß sich nach Abklingen eines Scharlachexanthems in einer großen Anzahl von Fällen eine Leukozytose mit Hypereosinophilie findet, stellen wir uns die Frage: 1. läßt sich bei Kindern, welche kürzlich ein Scharlachexanthem gehabt haben durch Zuführung von körperfremdem Eiweiß eine Vermehrung der Eosinophilie herbeiführen im Gegensatz zu den Kindern, die keinen Scharlach durchgemacht haben, und 2. stimmt die An-

gabe der Literatur, nach welcher noch lange nach überstandenem Scharlachexanthem eine Leukozytose besteht.

Wir wählten das der Klinik zur Verfügung gestellte Kaseosan von Heyden. Die Anwendung erfolgte individualisierend in langsam ansteigenden Dosen von 0,5—5 ccm intraglutäal. Das Blutbild von 32 wegen Scharlach eingelieferten Kindern vom 2. bis 12. Lebensjahre wurde vor und nach der Kaseosaninjektion systematisch untersucht. Die Fälle stellten eine Auslese solcher Scharlachfälle dar, die ein typisches Exanthem und deutliche Schuppung gezeigt hatten. Die Injektion mit den anschließenden Blutentnahmen wurden durch die ganzen Versuchsreihen hindurch mit Rücksicht auf die großen Mahlzeiten zu bestimmten Tageszeiten vorgenommen. Nach Anfangszählungen im Ausstrichpräparat, den Grad der Eosinophilie im Blute festzustellen, wurde, um genaue Resultate zu erzielen, zur Kammerzählung übergegangen, indem bei Feststellung der Leukozytenzahl die Bürkersche Kammer einmal, bei Zählung der Eosinophilen die Kammer zweimal durchgezählt wurde. Als Färbeflüssigkeit zur Zählung der eosinophilen Zellen wurde gewählt: 1% Eosinlösung 10,0, Azeton 10,0, Aqu. dest. ad 100,0. Die Zählungen wurden bei den verschiedenen Patienten in der 1. bis 7. Krankheitswoche vorgenommen und umfaßten jeweils einen Zeitraum von 14 Tagen. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden mehrfach täglich Zählungen vorgenommen. *Aufgenommen in die Versuchsreihe wurden nur solche Kinder, bei denen nach wiederholter mikroskopischer Untersuchung Wurmeier im Stuhl nicht gefunden wurden.* Da es zu weit führen würde, die gesamten Zahlenreihen ausführlich anzuführen, beschränke ich mich darauf, die Fälle in gedrängter Kürze folgen zu lassen.

1. *F., Anna,* 6 Jahre. 1. Krankheitswoche (3. Tag) Leukoz. 10300, Eos. 9,6% (990). Kaseosan 3,0; Leukoz. 15800, Eos. 7% (1100).

2. *G., Joseph,* 11 Jahre. 1. Krankheitswoche (16. Tag) Leukoz. 11500, Eos. 11,2% (1290). Kaseosan 3,0; Leukoz. 13500, Eos. 10,7% (1450), Kaseosan 4,5; Leukoz. 8300, Eos. 15,6% (1300).

3. *F., Maria,* 7 Jahre. 1. Krankheitswoche (6. Tag) Leukoz. 9100, Eos. 5,5% (500). Kaseosan 3,0; Leukoz. 10100, Eos. 5,5% (560).

4. *K., Peter,* 11 Jahre. 2. Krankheitswoche (12. Tag) Leukoz. 14000, Eos. 6%. Kaseosan 2,0; Leukoz. 12000, Eos. 12% (Ausstrichpräparat).

5. *H., Katharina,* 9 Jahre. 2. Krankheitswoche (12. Tag) Leukoz. 8800, Eos. 1,4% (120). Kaseosan 2,0; Leukoz. 9800, Eos. 2,4% (240).

6. *K., Hermann,* 5 Jahre. 2. Krankheitswoche (13. Tag) Leukoz. 22800, Eos. 2,6% (610). Kaseosan 3,0; Leukoz. 26800, Eos. 2,1% (560).

7. *S., Anna,* 10 Jahre. 2. Krankheitswoche (14. Tag) Leukoz. 13000, Eos. 0,4% (50). Kaseosan 2,5; Leukoz. 12300, Eos. 0,3% (370).

8. *H., Helena*, 11 Jahre. 2. Krankheitswoche (14. Tag) Leukoz. 24 400, Eos. 0,5 (120). Kaseosan 2,5; Leukoz. 26 300, Eos. 0,4% (130), Kaseosan 2,5; Leukoz. 21 700, Eos. 1,1% (250).

9. *W., Käthe*, 11 Jahre. 3. Krankheitswoche (18. Tag) Leukoz. 15 600. Eos. 1,8% (290). Kaseosan 3,0; Leukoz. 11 800, Eos. 2,5% (300).

10. *N., Elly*, 9 Jahre. 3. Krankheitswoche (19. Tag) Leukoz. 15 500, Eos. 1 % (160). Kaseosan 2,5; Leukoz. 13 200, Eos. 2,5% (330).

11. *B., Karl*, 12 Jahre. 3. Krankheitswoche (19. Tag) Leukoz. 11 000, Eos. 4,9% (540). Kaseosan 2,0; Leukoz 9000, Eos. 17,0% (1530).

12. *B., Katharina*, 10 Jahre. 3. Krankheitswoche (20. Tag) Leukoz. 8100, Eos. 3,3% (270). Kaseosan 2,0; Leukoz. 6200, Eos. 5,3% (330).

13. *C., Hubert*, 12 Jahre. 3. Krankheitswoche (20. Tag) Leukoz. 11 300, Eos. 1,6% (190). Kaseosan 2,0; Leukoz. 9600, Eos. 4,3% (420).

14. *W., Werder*, 8 Jahre. 3. Krankheitswoche (21. Tag) Leukoz. 9900, Eos. 4,3% (430). Kaseosan 4,0; Leukoz. 8600, Eos. 10,2% (880).

15. *G., Katharina*, 10 Jahre. 3. Krankheitswoche (21. Tag) Leukoz. 7000, Eos. 4,2%. Kaseosan 2,5; Leukoz. 8000, Eos. 6,5% (Ausstrichpräparat).

16. *H., Maria*, 7 Jahre. 4. Krankheitswoche (24. Tag) Leukoz. 10 100. Eos. 2,7% (280). Kaseosan 2,0; Leukoz. 12 400, Eos. 0,2% (20).

17. *P., Wilhelm*, 3 Jahre. 4. Krankheitswoche (25. Tag) Leukoz. 13 700. Eos. 2,0% (275). Kaseosan 2,0; Leukoz. 12 400, Eos. 2,8 % (350).

18. *L., Cäcilie*, 8 Jahre. 4. Krankheitswoche (25. Tag) Leukoz. 9000. Eos. 5,6%. Kaseosan 2,0; Leukoz. 8000, Eos. 6,7%; Kaseosan 3,0; Leukoz. 9000, Eos. 7%; Kaseosan 3,0; Leukoz. 8000, Eos. 10,9% (Ausstrichpräparat).

19. *Sch., Gertrud*, 4 Jahre. 4. Krankheitswoche (27. Tag) Leukoz. 11 800. Eos. 2,7% (320). Kaseosan 2,0; Leukoz. 11 800, Eos. 4,4% (520).

20. *S. Adolf*, 9 Jahre. 5. Krankheitswoche (30. Tag) Leukoz. 8700. Eos. 6,7% (590). Kaseosan 2,0; Leukoz. 11 200, Eos. 10,2% (1150).

21. *H., Willy*, 7 Jahre. 5. Krankheitswoche (32. Tag) Leukoz. 9400. Eos. 8,6% (810). Kaseosan 2,0; Leukoz. 6600, Eos. 9,6% (640).

22. *H., Wilhelm*, 7 Jahre. 5. Krankheitswoche (32. Tag) Leukoz. 8000, Eos. 3,4% (270). Kaseosan 2,0; Leukoz. 8000, Eos. 7,9% (630); Kaseosan 3,0; Leukoz. 11 200, Eos. 8,8% (980).

23. *W., Anna*, 8 Jahre. 5. Krankheitswoche (34. Tag) Leukoz. 10 100, Eos. 6,2% (630). Kaseosan 3,0; Leukoz. 9200, Eos. 8,2% (760).

24. *Th., Gustav*, 4 Jahre. 5. Krankheitswoche (35. Tag) Leukoz. 9600, Eos. 6,5% (630). Kaseosan 2,5; Leukoz. 16500, Eos. 5% (820).

25. *K., Katharina*, 10 Jahre. 6. Krankheitswoche (40. Tag) Leukoz. 8900, Eos. 1,7% (160). Kaseosan 3,5; Leukoz. 6700, Eos. 4,2% (280).

26. *P., Gertrud*, 2 Jahre, 6. Krankheitswoche (42. Tag) Leukoz. 10 600, Eos. 2,5% (20). Kaseosan 2,0; Leukoz. 1 470 700, Eos. 3,9% (570).

27. *S., Franz*, 4 Jahre. 6. Krankheitswoche (42. Tag) Leukoz. 7000, Eos. 1,1% (80). Kaseosan 2,8; Leukoz. 6800, Eos. 1,4% (100).

28. *E., Margaretha*, 11 Jahre. 7. Krankheitswoche (45. Tag) Leukoz. 8400, Eos. 5,9% (500). Kaseosan 3,0; Leukoz. 14 100, Eos. 4,9% (700).

29. *S., Gertrud*, 6 Jahre. 7. Krankheitswoche (46. Tag) Leukoz. 11 600, Eos. 2,9% (340). Kaseosan 2,5; Leukoz. 14 100, Eos. 3,3% (460).

20. *F., Maria,* 9 Jahre. 7. Krankheitswoche (46. Tag) Leukoz. 9800. Eos. 5,1% (500). Kaseosan 3,0; Leukoz. 9200, Eos. 7,7% (710).

31. *S., Jakob,* 11 Jahre. 7. Krankheitswoche (48. Tag) Leukoz. 8300. Eos. 15,7% (1300). Kaseosan 5,0; Leukoz. 12 700, Eos. 12,8% (1620).

32. *W., Sibilla,* 4 Jahre. 9. Krankheitswoche (58. Tag) Leukoz. 15 600. Eos. 1,5%. Kaseosan 1,0; Leukoz. 12 000, Eos. 7,3%, Kaseosan 3,0; Leukoz. 9000, Eos. 7,4% (Ausstrichpräparat).

Überblicken wir die Wirkung der intramuskulären Kaseosaninjektionen auf das Blutbild bei den angeführten 32 Fällen, so zeigt sich, daß davon 27 Kinder mit einer Steigerung der eos. Zellen reagierten. Von den 5 scharlachkranken Kindern, die auf Kaseosan mit einer Vermehrung der Eosinophilen nicht antworteten, befanden sich zwei (Nr. 6 und 27) mit Diphtherie komplizierte Krankheitsbilder, und ein Fall (Nr. 16) von schwerem septischem Scharlach, in dessen Verlauf die eos. Zellen vorübergehend fast völlig aus dem Blutbilde verschwanden. Zwei Kinder reagierten, ohne daß dafür eine Erklärung angegeben werden konnte, auf Kaseosan mit einer Veränderung des Blutbildes nicht (Nr. 9 und 21).

Die Reaktion nach der ersten Kaseosaninjektion verlief regelmäßig mit einem initialen Zurückgehen der Leukozyten sowie der Eosinophilen, um nach 4 bis 6 Stunden einer Hyperleukozytose mit nachfolgender Hypereosinophilie Platz zu machen. In mehreren Fällen wurde eine zweite und dritte Injektion vorgenommen. War jedoch durch die ersten Injektionen keine Vermehrung der Eosinophilen herbeizuführen, so verliefen auch die Reinjektionen in den meisten Fällen ohne nennenswerte Reaktion. Eine in die Augen fallende Verschiedenheit der Reaktionsfähigkeit in den einzelnen Krankheitswochen wurde nicht festgestellt.

Aus den oben angeführten Zählungen vor der Einspritzung, sowie aus zahlreichen sonstigen Untersuchungen ging folgendes hervor: Zur Zeit, wo das Scharlachexanthem seinen Höhepunkt erreicht hatte, erreichten auch meistens die Leukozyten und Eosinophilen die höchsten Zahlen, *erstere um mit wenigen Ausnahmen bald nach der Entfieberung* zurückzugehen, allerdings meistens nicht bis zur Norm. Da diese indessen schwankend ist, läßt sich diese Vermehrung diagnostisch nicht verwerten. Die Eosinophilen hingegen zeigen erhöhte Werte bis zur Entlassung der Patienten in der 6. und 7. Woche. Bei drei Fällen fanden *v. Winterfeld* und *Hahne* bis weit in die Rekonvaleszenz hinein erhöhte eosinophile Werte. Die Angabe (*v. Ambrus*), daß die Eosinophilen in

den späteren Krankheitswochen sich noch steigern können, kann bestätigt werden. Hohe Werte bis 25% (*Naegeli*) habe ich dagegen nicht gefunden. Ein völliges Fehlen der Eosinophilen im Blute habe ich in keinem der 32 Fälle finden können. Die Zahlen bewegten sich zu Beginn der Krankheit etwa zwischen 3 und 11%, dabei fielen aber keineswegs die höchsten Werte der Eosinophilen auf die Fälle von Scharlach, bei denen das Exanthem am intensivsten in Erscheinung getreten war.

Gleichzeitig mit den Untersuchungen an Scharlachkranken wurden *Kontrollversuche* an 10 Kindern vorgenommen, die keinen Scharlach durchgemacht hatten. Dabei zeigte sich, daß in keinem der 10 Fälle eine Vermehrung der eosinophilen Zellen durch Kaseosaninjektionen herbeigeführt werden konnte.

Anaphylaktische Erscheinungen wurden in keinem Fall, geringe Temperaturerscheinungen am Tag der Injektion bei 5 Kindern, Temperatur bis 39° in einem Fall beobachtet. Lokal wurden die intraglutäalen Injektionen völlig reaktionslos vertragen. Eine Anzahl von Kindern zwischen 8 und 11 Jahren zeigten Euphorie, was besonders bei 2 apathischen Kindern einige Stunden nach Verabreichung von Kaseosan in Erscheinung trat. Die in letzter Zeit bekannt gewordene günstige Wirkung von Milchinjektionen auf hartnäckige Fälle von Gelenkaffektionen, zeigte sich auch bei einem Versuch von Kaseosan bei Scharlacharthritis. Eine 9jährige Patientin mit doppelseitiger Kniegelenkschwellung am 15. Krankheitstage verlor vier Stunden nach der ersten Kaseosaninjektion von 2,5 ccm die hochgradige Schmerzempfindlichkeit der Gelenke. Bei einem zweiten Fall von Scharlachrheumatismus der Hand-, Knie- und Fußgelenke wurden mit zwei 48 Stunden auseinanderliegenden intraglutäalen Injektionen von 2,5 und 3 ccm Kaseosan die Gelenkschmerzen völlig zum Verschwinden gebracht. Die Gelenkschwellungen blieben jedoch noch einige Tage nach der letzten Injektion bestehen. Auffallend war bei 2 Kranken mit hochgradigen Drüsenschwellungen einige Stunden nach parenteraler Zufuhr von Kaseosan das völlige Schwinden der Schmerzen bei faustgroßen harten Drüsenpaketen am Hals und Abschwellen der Drüsen in dem einen Fall innerhalb 24, in dem zweiten Fall innerhalb 48 Stunden. Bei diesen 4 Scharlachkranken sowie bei 2 Fällen von Scharlach, in dessen Verlauf eine schwere Otitis media sich einstellte, zeigte sich auf der Höhe des Wiedererkrankens ein Wiederansteigen der Leukozyten.

*Zusammenfassung.*

1. Die Leukozytose bei Scharlach geht nach dem Exanthem meistens zurück und erscheint wieder bei Komplikationen.
2. Die Eosinophilie bleibt oft weit in die Rekonvaleszentenzeit, bis zur 6. und 7. Krankheitswoche, bestehen.
3. In der Regel läßt sich in den späteren Krankheitswochen des Scharlachs durch Einspritzung von 1 bis 4 ccm Kaseosan die Eosinophilie steigern. Unter 32 Fällen von Scharlach verhielten sich 3 Fälle refraktär, ohne daß dafür eine Erklärung angegeben werden konnte.
4. Zehn nicht an Scharlach erkrankte Kinder mit mittleren eosinophilen Werten reagierten auf Kaseosan nicht mit einer Steigerung der eosinophilen Zellen.

*Literaturverzeichnis.*

*Thomas-Pesch*, Das Verhältnis der Komplementbindung zu Meinickes Reaktion bei Scharlach. Ztschr. f. Kinderh. 1921. Bd. 28. — *Gonella*, Desquamationsprozeß der Harnwege bei Scharlach. Dtsch. med. Wschr. 1922. Nr. 13. — v. *Winterfeld* und *Hahne*, Über die differentialdiagn. Verwendbarkeit des leukozytären Blutbildes bei Masern und Scharlach. Klin. Wschr. 1923. Nr. 43. — *v. Ambrus*, Über das Blutbild bei Scharlach. Jahrb. f. Kinderh. 101. Bd. 5. H. 1/2. 1923. — *O. Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908. — *W. Türk*, Kl. Hämatologie. II. 1, 21. Vorlesung. Wien 1904. — *Pospischill* und *Weiß*, Über Scharlach. Berlin 1911. — *M. Zschiesche*, Unspezifische Eiweißtherapie. Leipzig 1921. — *Hecht*, Zur Theorie der Milchbehandlung. Med. Kl. 1917. Nr. 26. — *Holler*, Wirkung parenteral einverleibter Proteinkörper bei Infektionen. Med. Kl. 1917. Nr. 39. — *Lindig*. Das Kasein als Heilmittel. Münch. med. Wschr. 1919. Nr. 33. — *R. Schmidt*, Über Proteinzufuhr. Münch. med. Kl. 1916. Nr. 7. — *Starkenstein*, Proteinkörpertherapie und Entzündungshemmung. Münch. med. Wschr. 1919. Nr. 8. — *Weichardt*, Über Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wschr. 1918. Nr. 22.

IV.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik [Leiter: Prof. *Siegert*] und der topograph.-anatom. Abtlg. der Universität Köln [Leiter: Privatdoz. Dr. *Oertel*].)

# Über das Verhältnis von Extremitätenbeugern zu Streckern beim Neugeborenen unter Berücksichtigung seiner Haltung.

Von

Dr. C. RITTER.

Bezüglich der Gründe für die eigentümliche Beugehaltung beim Neugeborenen stehen sich zwei grundsätzlich verschiedene Ansichten gegenüber; während die einen Autoren die Druckwirkung des Uterus für maßgebend halten, lehnen die anderen solche äußere Gründe ab und wollen die Haltung durch die Anlage der Knochen und Gelenke, die Ausbildung und Innervation der Muskeln erklären. Letztere führen als hauptsächlichsten Beweis ihrer Ansicht die Tatsache an, daß diese Kauerhaltung schon zu einem frühen Zeitpunkte der fötalen Entwicklung erkennbar ist, wo die Frucht in der weiten Eihöhle Platz genug hätte sich auszustrecken. *Hueter*[1]), der vergleichende anatomische Studien an den Extremitätengelenken Neugeborener und Erwachsener gemacht hat, fand als Ursache für die normalerweise vorhandene Dorsalflexionsstellung des Fußgelenkes beim Neugeborenen eine relativ zu kurze Entwicklung der an der Vorderseite der Tibia und Fibula entspringenden Muskeln, nach deren Durchtrennung die Plantarflexion leicht gelang ohne Behinderung durch Aneinanderstoßen von Knochen oder fibröse Gewebe (Bänder), so daß also nur muskulöse Gewebe für die Hemmung in Frage kommen. Die gleiche Ursache nimmt er auch für die Beugehaltung der Arme beim Neugeborenen, die Pronation und Palmarflexion der Hände an. Die Möglichkeit der passiven Streckung der Extremitäten, die sich ja immerhin bis zu einem erheblichen Grade durchführen läßt, spricht jedoch gegen diese einfache Annahme zu kurzer Entwicklung der Strecker. Es lag nun die Frage nahe, ob es möglich sei, daß etwa durch das Überwiegen der Beugemuskeln über die Strecker die entsprechende Haltung zustande kommt. Wenn wir annehmen, daß der Grad der Inner-

vation der Antagonistengruppen (Beuger — Strecker) der gleiche ist, welches Maß haben wir dann, um uns ein Urteil über die Kraft dieser beiden zu bilden. Die *Gebrüder Weber*[2]) haben schon 1836 solche Untersuchungen beim Erwachsenen durchgeführt; sie sahen als Maßstab der Kraft das Gewicht der betreffenden Muskeln an und fanden, daß beim Erwachsenen am Bein die Strecker überwiegen, was sie auf stärkere Beanspruchung beim aufrechten Gang zurückführten. Ähnliche Resultate erzielten auch *Frohse* und *Fränkel* bei ihren anatomischen Studien der Beinmuskulatur. Weitere neuere derartige Untersuchungen speziell auch bei Neugeborenen liegen nicht vor, weshalb es wohl von Interesse war, solche bei Säuglingen durchzuführen unter Berücksichtigung der oben erwähnten Fragestellung bezüglich der Extremitätenhaltung. Daß die Kraft eines Muskels tatsächlich von seinem Volumen abhängt, geht ja aus der bekannten Arbeitshypertrophie respektive Inaktivitätsatrophie deutlich hervor und ist experimentell bewiesen (Stehhund von *H. Gerhartz*). Dabei braucht es sich nicht um wiederholte Kontraktionen eines zwischendurch ausgeruhten Muskels oder einer Muskelgruppe zu handeln, sondern es kann auch bei einer andauernden Anspannung solcher Muskeln, z. B. Beugung des Unterarmes infolge Lähmung der Antagonisten, die zu den bekannten Kontrakturen führt, dahin kommen, daß die vor der Lähmung geringeren Muskelmassen (in diesem Fall die Beuger) nunmehr die größeren werden und dementsprechend auch eine erhöhte Funktion ausüben. Wenn es auch sicher ist, daß das Gewicht der Muskeln nicht der einzige Maßstab sein kann, so ist er doch allein exakt bestimmbar. Wir haben infolgedessen bei Neugeborenen Untersuchungen über das Muskelgewicht durchgeführt dergestalt, daß an mehreren Arm- und Beinpaaren von ausgetragenen Neugeborenen männlichen und weiblichen Geschlechts die Muskeln einzeln samt den dazugehörigen Sehnen isoliert und gewogen wurden. Da die Muskeln Neugeborener sich bekanntlich durch großen Wassergehalt auszeichnen [81,65% nach *Baimakoff*[3])], wurden sie, um diese Fehlerquelle durch verschiedenen Wassergehalt infolge Verdunstung auszuschalten, bei einer Temperatur von ca. 80—100° langsam bis zur Gewichtskonstante getrocknet. Auf eine Trennung von Muskel und Sehne wurde einmal aus technischen Gründen wegen der Kleinheit der Objekte verzichtet, dann aber auch deshalb, weil eine solche in der Tabelle der Gebrüder *Weber* auch nicht durchgeführt war. Vergleicht man nun zunächst die gefundenen Gewichte der Beinmuskeln von Neugeborenen mit den Werten der Gebrüder *Weber* für Er-

wachsene (siehe Tabelle 1), so findet man, daß die Muskeln, entsprechend dem Schema jener Autoren nach ihrer Funktion in Gruppen zusammengestellt, durchwegs im gleichen Verhältnis zueinander stehen, das heißt, daß auch beim Neugeborenen die Strecker des Beines die Beuger wesentlich übertreffen. Be-

Tabelle Ia.

| | | Muskelgewicht Erwachsener (n. *Gebr. Weber*) | Muskelgewicht Neugeborener (eigene Untersuchungen) Durchschnitt (Mittel aus 5 Fällen) |
|---|---|---|---|
| | | g | mg |
| | M. obturator ext. | 56,7 | 210 |
| VII | M. obturator int. u. gemelli | 68,7 | 246 |
| | M. piriformis | 43,5 | 186 |
| | M. quadratus femoris | 29,5 | 82 |
| | M. sartorius | 125,7 | 490 |
| | M. gracilis | 82,2 | 398 |
| | M. adductor longus | | 354 |
| | M. „ magnus | 655,5 | 1286 |
| | M. „ brevis | | 364 |
| IV | M. „ vasti u. cruralis | 109,2 | 4556 |
| | M. „ rectus femoris | 199,2 | 596 |
| | M. „ psoas | 181,7 | 677 |
| I | M. „ iliacus | 195,5 | 487 |
| | M. pectineus | 49,0 | 154 |
| | M. tensor fasciae | 67,2 | 280 |
| | M. glutaeus maximus | 556,0 | 2578 |
| | M. „ medius | 277,7 | 1326 |
| II | M. „ minimus | 102,5 | 328 |
| | M. semimembranosus | 206,5 | 546 |
| | M. semitendinosus | 128,2 | 590 |
| III | M. bicipitis caput longum | 129,2 | 552 |
| | M. „ „ breve | 146,2 | 292 |
| | M. popliteus | 24,0 | 104 |
| VI | M. gastrocnemii u. plantaris | 358,0 | 886 |
| | M. soleus | 375,0 | 902 |
| V | M. tibialis anticus | 124,5 | 380 |
| | M. peroneus tertius | 22,2 | — |
| | M. „ longus | 85,2 | 320 |
| VIII | M. „ brevis | 52,0 | 165 |
| | M. tibialis posticus | 97,7 | 296 |
| | M. extensor longus hallucis | 28,7 | 178 |
| | M. flexor „ „ | 53,5 | 250 |
| | M. extensor digitorum longus | 32,5 | 242 |
| | M. flexor „ „ | 31,0 | 214 |

Tabelle Ib.

| | | Muskelgewicht | |
|---|---|---|---|
| | | Erwachsener g | Neugeborener mg |
| I. | Beuger des Hüftgelenkes | 692,6 | 2500 |
| II. | Strecker des Hüftgelenkes | 1401,0 | 5896 |
| | Verhältnis | 1 : 2,02 | 1 : 2,35 |
| III. | Beuger des Kniegelenkes | 992,1 | 2966 |
| IV. | Strecker des Kniegelenkes | 1291,2 | 5152 |
| | Verhältnis | 1 : 1,3 | 1 : 1,7 |
| V. | Beuger des Fußgelenkes (Dorsalflexion) | 146,7 | 380 |
| VI. | Strecker des Fußgelenkes (Plantarflexion) | 733,0 | 1788 |
| | Verhältnis | 1 : 5,0 | 1 : 4,7 |

züglich der Arme (siehe Tabelle 2) ergibt sich bei der Vergleichung unserer Gewichte mit den von *Frohse* und *Fränkel*[5]) für Erwachsene gefundenen ebenfalls keine größere Differenz; jedenfalls überwiegen auch hier die Strecker und Supinatoren bei weitem, während wir doch beim Neugeborenen eine Beuge- und Pronationsstellung haben und deshalb das Gegenteil erwarten sollten. *Es geht also daraus hervor, daß ein Überwiegen der Beugemuskulatur an Masse als Ursache für die gebeugte Haltung der Neugeborenenextremitäten nicht in Betracht kommt.* Wie schon oben erwähnt, spielen bei der Wirkung eines Muskels außer seiner Masse die Länge der einzelnen Muskelfibrillen, die Länge der Sehne, die Intensität des Reizes, die Entfernung des Ansatzes vom Drehpunkt und seine jeweilige Zugrichtung eine Rolle. Beim Vergleich ganzer Muskelgruppen kann man aber wohl die letzteren Momente vernachlässigen, und was die Länge der einzelnen Muskelfibrillen angeht, so sind beim Erwachsenen wie auch beim Kinde die Schwankungen bei ein und demselben Muskel so groß[5b]), daß dadurch ein Überwiegen der Kraft zugunsten einer sonst an Masse geringeren Muskelgruppe nicht wohl hergeleitet werden kann. Außerdem verweisen wir auf das oben erwähnte funktionelle Überwiegen der an Masse stärkeren Muskeln bei Lähmungen. Nehmen wir also an, daß tatsächlich das Gewicht der ausschlaggebende Faktor für die Beugehaltung der Extremitäten ist, so müßten wir bei gleichmäßiger Innervation an den Beinen Streckstellung finden, während an den Armen, wo der Unterschied zwischen Beugern und Streckern weniger groß ist, die Haltung vorwiegend auch eine gestreckte sein müßte, aber hier

wegen der geringen Differenz eventuell von Zufälligkeiten abhängig sein könnte; dies entspricht aber nicht den Tatsachen;

Tabelle IIa.

| | Muskelgewicht | | |
|---|---|---|---|
| | Erwachsener (nach *Frohse* und *Fränkel*; rechter Arm. S. 332/333) | | Neugeborener (eigene Untersuchungen) Durchschnitt (4 Arme) |
| | ♂ | ♀ | |
| | g | | mg |
| M. deltoideus | 405 | 145 | 1913 |
| M. supraspinatus | 72 | 35 | 363 |
| M. infraspinatus | 182 | 60 | 782 |
| M. teres major | 210 | 60 | 427 |
| M. „ minor | 50 | 18 | 242 |
| M. subscapularis | 251 | 105 | 843 |
| M. biceps | 185 | 58 | 687 |
| M. coracobrachialis | 42 | 18 | 215 |
| M. brachialis intern. | 156 | 67 | 751 |
| M. extensor brachii triceps | 442 | 159 | 1997 |
| M. anconaeus | 16 | 6 | 67 |
| M. pronator teres | 42 | 20 | 220 |
| M. flexor carpi radialis | 33 | 15 | 151 |
| M. palmaris longus | 8 | 5 | 65 |
| M. flexor digitorum sublimis | 91 | 43 | 580 |
| M. „ carpi ulnaris | 50 | 18 | 232 |
| M. „ digitorum profundus | 115 | 52 | 781 |
| M. „ pollicis longus | 26 | 11,5 | 130 |
| M. pronator quadratus | 15 | 5,5 | 130 |
| M. brachioradialis | 80 | 22 | 266 |
| M. extensor carpi rad. long. | 45,5 | 22 | 270 |
| M. „ „ „ brevis | 37,5 | 20 | 217 |
| M. „ digitorum commun. | 50 | 22 | 372 |
| M. „ digiti V. proprius | 11 | 5 | 70 |
| M. „ carpi ulnaris | 31 | 12,5 | 208 |
| M. supinator brevis | 26 | 15 | 215 |
| M. abductor pollicis long. | 22 | 12 | 133 |
| M. extensor „ brevis | 9 | 1,5 | 33 |
| M. „ „ longus | 10,5 | 5,2 | 63 |
| M. „ indicis proprius | 10 | 4 | 65 |
| M. pectoralis major | — | — | 1885 |
| M. „ minor | — | — | 262 |
| M. serratus anter. | — | — | 1512 |
| M. trapecius | — | — | 1832 |
| M. latissimus dorsi | — | — | 2222 |
| M. rhomboidei | — | — | 587 |
| M. levator scapulae | — | — | 372 |

Tabelle II b.

| | Muskelgewicht | | |
|---|---|---|---|
| | Erwachsener | | Neugeborener |
| | ♀ g*) | ♂ g*) | mg |
| Beuger: Biceps | 58 | 185 | 687,5 |
| brachialis int. | 67 | 156 | 751 |
| brachioradialis | 22 | 80 | 266 |
| Summe | 147 | 421 | 1704,5 |
| Strecker: Triceps | | | 1997 |
| anconaeus | 165 | 442 | 67,5 |
| Summe | 165 | 442 | 2064,5 |
| Verhältnis | 1 : 1,1 | 1 : 1,05 | 1 : 1,2 |
| Supinatoren: Biceps | 58 | 185 | 687,5 |
| supinator | 15 | 26 | 215 |
| Summe | 73 | 211 | 902,5 |
| Pronatoren, Pronator teres | 20 | 42 | 221 |
| pronat. quadr. | 5,5 | 15 | 130 |
| Summe | 25,5 | 57 | 351 |
| Verhältnis | 1 : 2,86 | 1 : 3,7 | 1 : 2.57 |

denn wir haben es ja an Armen und Beinen mit einer dauernden Beugehaltung zu tun, die als charakteristische Schlafhaltung des gesunden Kindes in den ersten Lebensmonaten beibehalten wird und bei Prüfung des sogenannten Aufhängereflexes für den Neugeborenen typisch ist. Wir müssen also annehmen, daß die Beuger tatsächlich stärker innerviert werden, so daß sie sich in einem stärkeren Tonus befinden als die Strecker. *Feer* [6]) gibt auch die Hypertonie beim Neugeborenen als physiologisch an, wobei die Rigidität der Beuger überwiege. *Klaatsch* [7]) hebt in seinem Vortrag „Über die Stellung des Menschen im Naturganzen" den M. deltoideus und den Glutäus maximus als für die Ausprägung der menschlichen Körperform charakteristisch hervor; er betont aber dann, daß, wenn auch die Glutäalmuskeln für die Befähigung zur aufrechten Körperhaltung sehr wichtig seien, dieser physiologische Zusammenhang nicht zu dem Schluß berechtige, daß die Verstärkung dieser Muskelgruppe durch den aufrechten Gang entstanden sei; das hieße auch hier wieder Folge und Ursache vertauschen. Damit stimmen unsere Untersuchungen insofern überein, als die Glutäalmuskulatur bei Neugeborenen und Erwachsenen im Verhältnis

*) *Frohse* und *Fränkel.* S. 349.

zu ihren Antagonisten gleich ist, also durch den aufrechten Gang keine besondere Mehrentwicklung stattfindet. Wie wichtig der nervöse Einfluß auf die Muskelkraft ist, kann man am deutlichsten bei Lähmungen erkennen; so stellte *Auerbach*[8]) auf Grund einer Arbeit von *H. E. Hering*[9]) für alle typischen Lähmungsformen das Gesetz auf, daß diejenigen Muskeln respektive Muskelgruppen am schnellsten und vollkommensten erlahmen bzw. sich am langsamsten und wenigsten erholen, die die geringste Kraft (ausgedrückt durch das Muskelgewicht) besitzen und ihre Arbeitsleistung unter den ungünstigsten physikalischen, physiologischen und anatomischen Bedingungen zu vollbringen hätten, während die in dieser Beziehung besser gestellten Muskeln von der Lähmung größtenteils verschont blieben. Bei zerebralen Diplegien, die bei oder kurz nach der Geburt entstanden waren, fand *E. Thomas*[10]) den Wernicke-Mannschen Typus häufig, das heißt Beugung der Arme bei gestreckten Beinen; er nimmt an, daß die Strecksynergie der Beine (aufrechter Gang) und die Beugesynergie der Arme (Greifbewegung) beim menschlichen Säugling bereits subkortikal fixiert ist. Wie aus dem allem hervorgeht, ist es nicht die Kraft der Muskeln der verschiedenen Muskelgruppen, welche die Beugehaltung der Neugeborenen bedingt, sondern es sind dies offenbar Einflüsse, die durch das Nervensystem vermittelt werden, und zwar ist in erster Linie zu denken an die Beziehungen, welche *Magnus*[11]) bezüglich der Haltung von Kopf, Rumpf und Extremitäteen zueinander festgestellt hat.

Er konnte bei erwachsenen Menschen, deren Großhirnfunktion durch Erkrankung ausgeschaltet war, sowohl Hals- als auch Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskulatur nachweisen; erstere werden ausgelöst durch Drehen des Kopfes und bestehen in tonischer Streckung auf der „Kieferseite" und in tonischer Beugung auf der entgegengesetzten; die Labyrinthreflexe sind Lagereflexe, abhängig von der Haltung des Kopfes im Raum, und bestehen in maximalem Strecktonus sämtlicher Extremitäten, wenn der Kopf bei Rückenlage 45° unter die Horizontale gesenkt wird. Dieser Labyrinthreflex ist bei Säuglingen bis zu 3½ Monaten nachweisbar, aber weniger tonisch und von kürzerer Dauer, während die Halsreflexe bei normalen Säuglingen fehlen; sie werden beide beim normalen Erwachsenen durch Überwiegen des Großhirns unterdrückt. Die Halsreflexe konnten aber bei einem Neugeborenen mit Blutungen in die beiderseitigen Linsenkerngegenden auch ausgelöst werden. Über das Vorkommen von Körperstellreflexen bei neugeborenen Tieren hat *Magnus* in dem Ehrenbande für R. Tigerstedt berichtet, und zwar fand er bei Kaninchen, Katzen und Hunden die für die Körperstellung erforderlichen tonischen Labyrinthreflexe, die Halsreflexe auf die Extremitäten sowie die anderen Reaktionen vollständig bis auf fehlenden Drehnystagmus auf den Kopf und die Augen sowie Progressivbewegungen; letztere waren bei Meerschweinchen sogar vorhanden, während bei diesen Tieren die Labyrinthstellreflexe auf den Kopf zu fehlen schienen. Ebenso konnte

*Minkowski* auch Hals- und Labyrinthreflexe als Reaktionen auf Lageänderungen an 2—6 Monaten alten menschlichen Föten, die er unter besonderen Kautelen in warmer physiologischer Kochsalzlösung beobachtete, deutlich nachweisen. Auf Grund seiner Befunde nach successivem Abtragen der Gehirnsubstanz kommt er zu dem Schluß, daß Rumpf-, Hals-. Extremitätenreflex beim Fötus im wesentlichen spinaler Natur sind, während die durch Bewegungen im Raum hervorgebrachten Reaktionen Labyrinthreflexe sind und in der Medulla oblongata lokalisiert werden können. Diese beiden Reflexgruppen sind in den ersten Fötalmonaten noch unabhängig vom Groß-, Zwischen- und Mittelhirn. Die schon beim 4 cm langen Fötus beobachtete anatomische Ausbildung und physiologische Inanspruchnahme des Vestibularapparates hält *M.* für eine Folge des Lebens in flüssigem Medium, bei dem die der Erhaltung der Lage bzw. des Gleichgewichts dienenden Labyrinthreflexe eine viel größere Rolle spielen als nach der Geburt. Welche von den beschriebenen Reflexen nun die typische Haltung des Neugeborenen hervorruft, ist nicht sicher; hingegen ist es mehr als wahrscheinlich, daß die Haltung des Fötus dadurch bedingt wird.

Zusammenfassend können wir also sagen: *Nimmt man die Muskelmasse als Maß der Kraft, so ist das Verhältnis der Extremitätenbeuger und -strecker bei Säuglingen und Erwachsenen dasselbe, es überwiegen nämlich die Strecker. Die Beugehaltung der Neugeborenen kann deshalb nicht in einer stärkeren muskulösen Entwicklung der Flexoren begründet sein, es ist vielmehr wahrscheinlich, daß nervöse Einflüsse, vermutlich die gegenseitigen reflexartigen Beziehungen zwischen Kopf-, Rumpf- und Extremitätenhaltung, ursächlich dafür in Betracht kommen.*

### *Literaturverzeichnis.*

[1]) *Hueter*, Virch. Arch. Bd. 25, 26, 28. — [2]) Gebr. *W.* und *E. Weber*, Mechanik d. menschl. Gehwerkzeuge. Göttingen 1836. — [3]) *Nagel*, Handb. d. Physiol. des Menschen. (1909.) — [4]) *Baimakoff*, zit. nach Gundobin, Die Besonderheiten des Kindesalters. Berlin 1912. Allg. Med. Verlagsanst. — [5]) Nach Messungen von a) *Frohse* und *Fränkel*, Die Muskeln des menschlichen Armes und Beines aus Handbuch der Anatomie des Menschen von Bardeleben. Jena 1908; und b) *Westfal*, zit. nach Gundobin. — [6]) *Feer*, Diagnostik der Säuglings- und Kinderkrankheiten. Berlin 1920. — [7]) *Klaatsch*, Die Stellung des Menschen im Naturganzen aus: die Abstammungslehre, 12 gemeinverständliche Vorträge über die Deszendenztheorie im Lichte der neueren Forschung. Jena 1911. — [8]) *Siegmund Auerbach*, Die spastischen Lähmungen und das Gesetz der Lähmungstypen. Mtsschr. f. Psych. u. Neurol. 1920. Bd. 47. — [9]) *H. E. Hering*, Beitrag zur experimentellen Analyse koordinierter Bewegungen. Pflügers Arch. Bd. 70. — [10]) *Magnus* und *A. de Kleijn*, Pflügers Arch. Bd. 160. S. 429. — [11]) *R. Magnus*, Körperstellungsreflex bei neugeborenen Tieren. Skandinav. Arch. f. Phys. Bd. 43. 1923. — [12]) *E. Thomas*, Über die doppelseitige Athetose (nebst Bemerkungen über das extrapyramidale System im Kindesalter). Jahrb. f. Kinderh. Bd. 97. H. 1/2. 1922. — [13]) *Minkowski*, Über frühzeitige Bewegungen, Reflexe und muskuläre Reaktionen beim menschlichen Fötus und ihre Beziehungen zum fötalen Muskel- und Nervensystem. Schweizer med. Wschr. Nr. 29 u. 30. Ref. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 100. H. 5/6. S. 336. —

V.

(Aus der Experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin [Vorsteher: Prof. *A. Bickel*].)

# Kasuistischer Beitrag zur Vitamindosierung am Beispiel des Zitronensaftes und zur oxydationssteigernden Wirkung dieses Saftes.

Von

Dr. K. ASADA (Kyoto).

Bei der Prophylaxe und der Behandlung des Skorbuts spielt neben dem Orangensaft und einigen anderen vegetabilischen Nahrungsmitteln der frische Zitronensaft wegen seines hohen Gehaltes an dem Vitaminfaktor C bekanntlich eine große Rolle. Auch bei nicht gedeihenden Kindern, ohne daß diese skorbutisch waren, erwies sich der Zitronensaft als nützlich, offenbar wegen seines gleichzeitigen Gehaltes an den Vitaminfaktoren B und D, wobei es dahingestellt bleibt, wie weit diese beiden identische Körper sind.

Zuletzt haben *Leichtentritt* und *Zielaskowski*[1]) in einer sehr ausführlichen Arbeit den Vitamingehalt des Zitronensaftes behandelt und untersucht, durch welche Eingriffe in den Saft der wachstumsfördernde Einfluß desselben alteriert wird. Da diese Arbeit auch eine gute Übersicht über den gegenwärtigen Stand dieser Frage und auch die frühere Literatur gibt, verweise ich hier auf diese Publikation und verzichte selbst auf eine abermalige Erörterung des literarischen Materials.

Klinische Erfahrungen haben bereits darauf hingewiesen, daß es bei der therapeutischen Verwendung des Zitronensaftes bei Skorbut auch auf die Mengen des zugeführten Saftes ankommt, wenn Erfolge erzielt werden sollen. Die Vitamine müssen also ebenso dosiert werden wie andere Arzneimittel. Einen Beitrag zu dieser Dosierung der Vitamine liefert auch eine Beobachtung, die ich mit dem Zitronensaft gelegentlich eines Versuches machte, bei dem der Einfluß der Zellsalze auf

---

[1]) Biochem. Ztschr. Bd. 132. H. 4/6. 1922.

den Umsatz der organischen Zellsubstanz bei einer an Kalorien und Vitamingehalt suffizienten Nahrung studiert werden sollte. Das Versuchsprotokoll findet sich ausführlich in meiner diesbezüglichen Arbeit [1]) veröffentlicht.

Der zirka 10 kg schwere Hund hatte eine Nahrung erhalten, die aus Weizeneiweiß, poliertem Reis, 35 g Butter und 30 ccm frischem Zitronensaft bestand. An Salz erhielt das Tier, abgesehen von den spärlichen Salzen, die in dieser Nahrung waren, 3 g Kochsalz täglich.

Innerhalb von 77 Tagen war das Körpergewicht des Tieres auf 8450 g allmählich in ziemlich kontinuierlicher Weise gefallen, obschon das Tier so viel Kalorien erhalten hatte, daß sein Bedarf in dieser Hinsicht überreichlich gedeckt war.

Die Ursache für diese Gewichtsabnahme konnte eine doppelte sein: erstens der Mangel an Zellsalzen (K, P, Mg, Ca, Fe usw.), zweitens aber war es möglich, daß der Vitamingehalt der Nahrung zu gering war.

Bevor ich nun dem Hunde die Zellsalze gab, vermehrte ich zunächst den Vitamingehalt der Nahrung, indem ich statt 30 g fortan 60 g Zitronensaft ihr beigab. In der Tat blieb sofort das Körpergewicht stehen und zeigte vom 78. Tage, also dem ersten Tage der Zitronensaftgabe in der Menge von 60 ccm, an keine Veränderungen mehr bis zum 105. Tage. Nunmehr bekam der Hund die Zulage der in der Nahrung bisher fehlenden Zellsalze, und es traten im Anschluß daran alle die Veränderungen (Körpergewichtszunahme usw.) auf, über die ich in meiner oben zitierten Arbeit eingehend berichtet habe.

Da bei dem Hund mit dem Körpergewicht von 8450 g trotz eines Kaloriengehaltes der Nahrung, der für ein 10—11 kg schweres Tier ausreichend war, bei der Gabe von 35 g Butter und 60 ccm Zitronensaft keine Körpergewichtszunahme auftrat, war also jetzt der Vitamingehalt der Nahrung gerade so bemessen, daß trotz des Fehlens der Zellsalze er genügte, um das Körpergewicht wenigstens aufrechtzuerhalten. Das Tier hatte also wahrscheinlich das für sein Körpergewicht erforderliche Vitaminminimum erhalten. Allerdings hatte mit der Verdoppelung des Zitronensaftes das Tier auch Spuren von Kali und anderen Zellsalzen mehr bekommen als vorher. Indessen war dieses Plus an Zellsalzen so minimal, daß es kaum eine

---

[1]) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Zellsalze auf den Eiweißstoffwechsel und das Körpergewicht. Biochem. Ztschr. 1923.

merkliche Stoffwechselwirkung ausgelöst haben konnte; das Plus betrug: 0,005 g CaO, 0,005 g MgO, 0,012 g FeO, 0,05 g $P_2O_5$, 0,009 g $Na_2O$, 0,04 g $K_2O$, 0,008 g Cl oder 0,18 g Gesamtasche. Der weitere Verlauf dieses Versuches nach Zulage der Zellsalze zeigte, daß deutliche Wirkungen infolge dieser Salze hinsichtlich der Körpergewichtszunahme erst bei ganz beträchtlich größeren Gaben, bei 5-, 10-, 50- und 100facher Menge einzelner Salze auftreten.

So kann man es also wohl als sicher annehmen, daß bei einem Körpergewicht von zirka 8500 g der Vitamingehalt in 35 g Butter und 60 g Zitronensaft gerade ausreichend ist, das Körpergewicht auf seiner Höhe zu halten.

Wenn man 35 g Butter in Vollmilch verrechnet, entsprechen diese ungefähr 834 ccm Milch (= 30,8 Fett = 35 g Butter nach Neumeister). Dazu kommen 60 g Zitronensaft. Es bedeutet das pro Kilo Körpergewicht den Vitamingehalt von zirka 100 ccm Vollmilch und 7 ccm frischen Zitronensaftes. Ein Säugling von 4 kg hätte also einen Vitaminbedarf von der Vitaminmenge, die sich in 400 ccm Milch und 28 ccm Zitronensaft befindet. Hinsichtlich der Zitronensaftdosierung bei Säuglingen käme man also, wenn man meine Beobachtung am Hund der Berechnung zugrunde legt, auf rund 28 ccm Zitronensaft. Diese Menge Zitronensaft wird wahrscheinlich auch genügen, um Skorbut zu verhüten und Skorbut zu heilen, bei einer in ihrem Vitamingehalt geschädigten Milchnahrung, weil der Gehalt des Zitronensaftes am Faktor C sehr viel größer ist als am Faktor B bzw. D, die beim Wachstum die ausschlaggebende Rolle spielen.

Noch eine andere Beobachtung habe ich bei meinem Experiment gemacht, die die Angaben früherer Untersuchungen (*Abderhalden* u. a.) über die oxydationsfördernde Wirkung des Zitronensaftes bestätigt. In der Periode, in der das Tier nur 30 g Zitronensaft erhielt, betrug am 59. Versuchstag der $O_2$-Verbrauch pro Kilo und Minute 6,06 ccm; am 98. Versuchstag, als das Tier 20 Tage 60 ccm Zitronensaft erhalten hatte und das Körpergewicht im Vergleich zum 59. Versuchstage immer noch zirka 300 g weniger betrug, war der $O_2$-Verbrauch pro Kilo und Minute 7,06 ccm. Es war also die Oxydation durch den Zitronensaft trotz des niedrigen Körpergewichts deutlich gesteigert worden.

Zum Schluß will ich noch darauf hinweisen, daß das Tier den Zitronensaft mit der Schlundsonde eingegossen erhielt.

VI.

# Beitrag zur Wirkung des Tuberkuloseserums.

Von

Dr. C. KRAEMER,
Stuttgart.

Die Angabe *Uhlenhuths,* daß ein von ihm bereitetes Tuberkuloseserum in der Klinik von *Czerny*[1]) mit günstigem Erfolge bei schwer erkrankten Kindern verwendet worden sei, bringt mir einen Fall in Erinnerung, den ich gerade vor 20 Jahren mit einem gleichartigen Serum behandelt habe. Es sei mir gestattet, an seine Beschreibung einige Bemerkungen über die Beurteilung des Behandlungserfolgs sowohl wie über die Wirkungsweise des Serums zu knüpfen, die für seinen ferneren Gebrauch von Nutzen sein könnten.

Das *Serum* wurde mir seinerzeit von Herrn Prof. v. Baum*garten* übergeben und stammte von einem Rinde, das im Tübinger Pathologischen Institut — zur Nachprüfung der Rinderimmunisierung nach *v. Behring* — eine Injektion humaner und später zwei Injektionen boviner, sonst tödlicher Tuberkelbazillen bekommen und ohne folgende Erkrankung ertragen hatte.

Es kam zur Anwendung bei einer 24 jährigen *Patientin* mit starker her. Belastung und früherer ausgesprochener Skrofulose, die, an offener Tuberkulose des rechten Oberlappens und beginnender Larynxtuberkulose leidend, sich vorher in einem offenen Schwarzwaldkurorte verschlimmert hatte und am 7. August 1903 ins Sanatorium (Böblingen) aufgenommen wurde, woselbst sie bis 19. Dezember (4 ½ Monate) verblieb. Die *Temperatur*, anfänglich leicht fieberhaft, zeigte — von den Reaktionen abgesehen — noch längere Zeit höhere Zacken und erst nach 2 ½ Monaten eine flache Kurve. Im *Sputum* waren bei der Aufnahme und nach 4 Wochen (bei bis dahin reiner Allgemeinkur) spärliche Tuberkelbazillen zu finden, ebenso nach weiteren 14 Tagen (nach 4 Seruminjektionen); am 2. Oktober (nach der Serumkur) waren keine Bazillen mehr nachweisbar, dagegen noch einmal am 19. Oktober (nach Beginn der Tuberkulinkur); von da ab war das Sputum stets bazillenfrei. — Die Pat. bekam 9 *Seruminjektionen*, einmal 0,5, dreimal 1, dann stets 2 ccm in erst täglichen, dann 2—3 tägigen

---

[1]) Jahrb. f. Kinderh. Bd. 102. H. 6.

Abständen; 2 Tage nach der 4. Injektion (2 ccm) trat anscheinend eine Temperaturreaktion (bis 38,5) auf, die aber wegen zugleich eintretender Periode zweifelhaft blieb, um so mehr, als nachher keine deutlichen Reaktionen mehr erfolgten. Gleich nach der Serumkur begann (am 5. Oktober) eine *Alttuberkulinbehandlung* (27 Injektionen von $^4/_{100}$—100 mg), mit 1. ausgesprochener Reaktion auf $^2/_{10}$ mg, zum Schluß ohne Reaktion, aber bei nur normaler Steigerung der Dosen. — Die 2. *Aufnahme* erfolgte nach 5½ monatigem Aufenthalt zu Hause am 4. Juni 1904 und dauerte bis 12. Juli. Pat. erhielt dabei weitere 13 Tuberkulininjektionen (0,5—200 mg). 1. Reaktion auf 10 mg (bis 38,6), leichter, später wieder auf 20 mg, *dann nicht mehr, trotz diagnostischer Steigerung, auf 30—50—100—200 mg.* Gewichtszunahme im ganzen 10,6 kg. — Auf der Lunge war außer einer geringen Dämpfung der rechten Spitze nichts mehr nachweisbar, ebenso im Larynx. — Nachricht *nach 20 Jahren* (25. November 1923): Die längst verheiratete Frau besitzt 2 gesunde Kinder und ist seither völlig gesund geblieben ohne irgendwelche Kurmaßnahmen.

Das Serum hatte also keine unmittelbar erkennbare Wirkung gezeigt. Der Bazillenverlust am Ende der Serumkur fällt, zumal bei ihrer von Anfang an geringen Zahl, nicht aus dem Rahmen der sonstigen Sanatoriumsbeobachtungen; zudem war ja das Sputum zu dieser Zeit noch nicht endgültig bazillenfrei. Das gleiche gilt für die Temperatur. Auch zeigte ja die positive Tuberkulinreaktion nach der Serumkur das Weiterbestehen der Tuberkulose an; es war sogar auffallend, wie im Krankenblatt bemerkt ist, daß man im Anfang so langsam mit dem Tuberkulin weiterkam. Es bleibt aber eine *offene Frage, ob das Serum nicht für den nachherigen günstigen Verlauf der Tuberkulose mit verantwortlich zu machen ist?* War es doch für eine, wenn auch nicht gerade schwere, so doch deutlich aktive Lungentuberkulose (mit Larynxaffektion) immerhin auffällig, daß sie schon am Ende der zweiten Anstalts- und Tuberkulinkur, zusammen also nach wenig mehr als halbjähriger Kurzeit, die biologische Vorbedingung für eine bakteriologische Heilung, das ist die Tuberkulin-Unempfindlichkeit darbot[1]). Ich möchte darum die Anregung geben, bei künftigem Serumgebrauch hierauf zu achten, überhaupt nicht zu vergessen, daß das Tuberkulin am raschesten imstande ist, ein „Heil"mittel der Tuberkulose auf seinen Wert zu prüfen; bei einer „Sterilisatio magna" müßte der Umschlag in die Tuberkulin-Unempfindlichkeit alsbald erfolgen und nachweisbar sein; für andere Fälle geht es je nachdem langsamer (siehe das obengenannte Beispiel).

Wie soll man sich — besonders mit Rücksicht auf die Er-

[1]) Siehe darüber eine Arbeit von mir in B. 49 H. 3 der Beitr. z. Klin. d. Tub. und eine andere (gegen *Selter*), die demnächst dort erscheint.

folge in *Czernys* Klinik — die *Wirkung des Serums* denken? Meiner Ansicht nach kann sie (wenn ich von unspezifischer Wirkung hier gänzlich absehe) nur durch die in ihm enthaltenen Antikörper geschehen. Ich habe a. a. O. zu beweisen versucht, daß die (komplementbindenden) Antikörper dank des durch sie erfolgenden lytischen Abbaus des Tuberkelbazillen-Eiweißes, sei es im Tuberkulin oder in toten oder lebenden Bazillen, die Träger der Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität sind, wodurch die neuerdings mehrfach hervorgehobene „Identität" oder der „intime Zusammenhang" beider zur Selbstverständlichkeit wird. Jedenfalls lehrt die zur Diagnose der Tuberkulose jetzt vielfach benutzte Komplementbindungs-Methode: 1. daß die Antikörper im tuberkulösen Organismus (und nur in diesem) vorhanden, 2. daß sie mit der Spritze faßbar und, wenigstens auf das Reagenzglas, passiv übertragbar sind, 3. daß sie sich, ihrer biologischen Aufgabe gemäß und in Analogie mit Antikörpern anderer Art, an das Antigen ketten, wonach dann weiter im lebenden Organismus die unter gleichartigen örtlichen und allgemeinen Erscheinungen erfolgenden Tuberkulinreaktionen oder Immunitätsprüfungen (am Tier) vor sich gehen.

*Uhlenhuth* ist infolge seiner theoretischen Anschauung in der eigentümlichen Lage, die positiven Erfolge seines Serums bestreiten zu müssen, da er an die entsprechende Wirkung der Antikörper und demgemäß an die Möglichkeit einer passiven Immunisierung nicht glaubt. Er sagt: *„Die Immunität ist also ein zellulärer Vorgang, eine auf Allergie beruhende Abwehrerscheinung."* Die Richtigkeit deses Satzes, in dem die Identität von Allergie und Immunität wieder deutlich betont ist, wird aber durch die Einstellung der Antikörper als das zuletzt Wirksame nicht im geringsten erschüttert, sondern nur dahin erweitert, daß die Antikörper als das Ergebnis eben des „zellulären Vorgangs" es sind, die die „auf Allergie beruhende Abwehrerscheinung" zustande bringen[1]) (wie nicht die Magenzelle selbst, sondern das von ihr erzeugte Pepsin die verdauende Tätigkeit ausübt). In der Seitenkettentheorie *Ehrlichs* ist das

[1]) Schwer zu begreifen ist darum, daß auch *Selter* sich beständig gegen die Antikörper wendet, während man deren Wirkung nicht besser — und richtiger — zu schildern vermag als mit seinen Worten, daß die Immunität „auf der Fähigkeit der von den Zellen abgegebenen Stoffe beruht, welche die neu eindringenden Bazillen durch Abbau vernichten". Es fehlt nur der Name für diese „Stoffe".

längst in klassischer Weise ausgedrückt. — Das Serum könnte hier klärend wirken: je unzweideutiger es gelingt, den Beweis seiner (spezifischen) Wirkung zu erbringen, desto gesicherter steht die Tätigkeit der Antikörper da, nicht nur im Serum selbst, sondern auch im tuberkulösen Organismus.

Schließlich gäbe diese Erklärung der Serumwirkung noch einen wichtigen Hinweis für die *Indikation seiner Anwendung.* Wir dürfen uns vorstellen, daß die Antikörper, sei es allein oder in der Hauptsache, von den Zellen in oder um den tuberkulösen Herd gebildet werden und hier, soweit es die (osmotischen oder chemischen oder biologischen) Verhältnisse gestatten, aufgestapelt sind. Antikörper und Antikörper haben aber keine gegenseitigen Beziehungen. Die exogenen Antikörper würden also am Orte der endogenen Antikörper keine Wirkung auslösen. Besteht aber ein Mangel an letzteren, sei es infolge beginnender Insuffizienz ihrer Bildung oder wegen Antigenüberschusses und ungenügenden Abbaus, mit einer dadurch bedingten protrahierten Herdreaktion, so könnte die Hilfe passiv übertragener Antikörper sehr erwünscht sein und gegebenenfalls lebensrettend wirken. So wäre zu verstehen, daß *Czerny* gerade bei Kindern mit schwerer Tuberkuloseerkrankung seine günstigen Erfolge erzielt hat, wogegen torpide tuberkulöse Herde von dem Serum unbeeinflußt bleiben müßten. Das eine Herdreaktion eher niederschlagende Serum hätte also eine entgegengesetzte Indikation wie das Tuberkulin, das vorzüglich durch Auslösung von Herdreaktionen wirkt und damit unter anderem die Bazillen den Antikörpern zugänglich macht. Vom Tuberkulin wissen wir in der Tat, daß es bei exsudativer Tuberkulose kontraindiziert ist; und vom Serum wollen wir hoffen, daß es sich hierbei weiter bewähren möge. Für eine ersprießliche Zusammenarbeit beider könnte mein Fall als kleines Musterbeispiel dienen.

---

# Literaturbericht.

Zusammengestellt von Priv.-Doz. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

## VII. Konstitutions- und Stoffwechselerkrankungen, innere Sekretion.

**Sulle crisi acetoniche dell' infancia. (Über Azeton-Krisen im Kindesalter.)** Von *A. Furno-Reggio*. Rivista Clin. Ped. 923 S. S. 257.

Azetonämische Zustände kommen bei verschiedenen Krankheiten vor. Die kindliche azetonämische Intoxikation ist nach dem Verf. eine Krankheit des Fettstoffwechsels, wahrscheinlich auf anaphylaktischer Grundlage. Während der azetonämischen Krisen ist die Leber das am meisten angegriffene Organ. Das vegetative Nervensystem ist bei azetonämischen Kindern im Sinne einer ausgesprochenen Vermehrung des Vagustonus alteriert, wie aus der pharmakologischen Prüfung bei einem neun- und einem zehnjährigen Knaben hervorgeht. Einer dieser Fälle kam zum Exitus.

Auf den anatomischen Befund dieses Falles sowie auf klinische Beobachtungen gestützt, hält Verf. die Azetonämie für eine Veränderung des Stoffwechsels, dessen anatomische Grundlage in primären Veränderungen des Thymus und der Schilddrüse und sekundär der Leber und des Pankreas zu finden sind. *K. Mosse.*

**Insulinwirkung bei Coma diabeticum eines $2^3/_4$ jährigen Kindes.** Von *Max Simon*. Dtsch. med. Woch. 1923. S. 1144.

Das Kind wurde in komatösem Zustand ins Krankenhaus gebracht. Es wurden sofort 5 Insulin-Einheiten gespritzt. 9 Stunden später wurde das Sensorium freier. Noch einmal 2,5 Einheiten gespritzt. Allmähliche Besserung von Puls und Atmung. Morgens ist das Sensorium frei. Durch weitere Insulingaben wurde der Blutzucker von 0,33 mg-% bis auf 0,05 mg-% herabgedrückt. Glykosurie und Azetonurie verschwanden erst 24 Stunden später. Um Insulinvergiftungen zu vermeiden, ist also fortlaufende Blutzuckerkontrolle notwendig. *Kochmann.*

**The effect of insulin treatment on the hydrogen Ionen Concentration and alkali reserve of the blood in diabetic acidosis. (Die Beeinflussung der H-Konzentration und der Alkali-Reserve des Blutes bei diabetischer Azidosis durch Insulinbehandlung.)** Von *G. E. Cullen* und *L. Jonns.* Journ. of Biol. Chem. Vol. 57. S. 541. 1921.

Bei schwerer diabetischer Azidose ist sowohl Ph. wie auch die Alkalireserve des Blutes herabgesetzt. Durch Insulin kommt es zu normalen Werten. 2 Fälle von diabetischem Koma, bei welchen auffallend niedrige Ph.-Werte im Plasma gefunden worden sind, wurden durch Insulin vom Koma gerettet. *Schiff.*

**Rickets in relation to the inorganic phosphate and calcium in maternal and fetal blood. (Die Beziehungen des Kalk- und anorganischen Phosphorgehaltes im mütterlichen und fötalen Blute durch Rachitis.** Von *A. Heß* und *M. Matzner*. Am. Jorn. Dis. Child. Bd. 26. S. 285. 1923.

Es wurde der Kalk- und Phosphorgehalt des Blutes bei Frauen gegen Ende der Gravidität und beim neugeborenen Kinde mit der Fragestellung untersucht, ob auf die Entwicklung der Rachitis nicht pränatale Störungen im Stoffwechsel von Einfluß sind. Die Verf. fanden den anorganischen Phosphorgehalt des Blutes in der Gravidität normal. Der Kalkgehalt ist bei der Geburt etwas erniedrigt. Der Phosphorgehalt ist bei der Mutter meist etwas niedriger als beim Neugeborenen und bei diesem geringer als beim Kinde nach dem ersten Lebensmonat. Auch beim verminderten Phosphor konnte beim neugeborenem Kinde weder klinisch noch röntgenologisch Rachitis nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Phosphorgehalt des Blutes beim neugeborenen Kinde und der späteren Entwicklung der Rachitis konnte nicht beobachtet werden. *Schiff.*

**Calcium and phosphorus determinations in the blood plasma in Rickets and Tetany. (Calcium- und Phosphor-Bestimmungen im Blutplasma bei Rachitis und Tetanie.)** Von *J. Heß, Calvin* und *Chi Che Wang, N. Felcher.* Am. Journ. Dis. Child. 16. 271. 1923.

*Howland* und *Kramer* fanden bei Rachitis den Kalkgehalt des Blutes meist normal und den Phosphorgehalt erniedrigt. Bei der Tetanie ist der Kalkgehalt niedrig, während der Gehalt an anorganischem Phosphor annähernd normal ist. *Shipley, Park* und *Mc Collum* unterscheiden zwei Typen von Rachitis. Der eine ist charakterisiert durch normalen Kalk- und niedrigen Phosphorgehalt im Blute. Bei dem anderen Typus ist der Phosphorgehalt normal und der Kalkgehalt erniedrigt. (Low-Phosphorus and low Ca.-Rickets.) Verf. fanden, daß zur Beurteilung der Rachitis die Röntgenuntersuchung von größter Bedeutung ist. Die Bestimmung des Kalk- und Phosphorgehaltes im Blute hat für die Beurteilung des Stadiums der Rachitis und für die Prognose eine Bedeutung. In mit Tetanie komplizierten Fällen ist der Kalkgehalt im Blute und auch der Phosphorgehalt in geringem Grade erniedrigt. Bei Tetanien mit schwerer Rachitis besteht eine relative Phosphorvermehrung im Blute. Die elektrische Übererregbarkeit kann verschwinden, bevor der Kalkgehalt im Blute einen normalen Wert erreicht. *Schiff.*

**Alkalosis versus abnormal sodium ion concentration as a cause of tetany.** Von *W. Denis* und *L. v. Meysenburg.* The Journ. of Biol. Chem. Bd. 57. S. 47. 1923.

Bikarbonat-Tetanie kommt zustande, wenn Ph. des Blutes annähernd 7,8 ist, eine Reaktion, die entweder durch ein unkompensiertes Kohlensäuredefizit oder unkompensierten Alkaliüberschuß hervorgerufen wird. Nach *Greenwald* spielt die Alkalose bei der Tetanie keine wesentliche Rolle. Das Wesentliche ist die Vergiftung des Organismus mit dem Natrium-Ion. Als Beweis führt er an, daß Tetanie beim Hunde nicht nur durch Natriumbikarbonat, sondern auch durch das Chlorid, Phosphat und Sulfat des Natrium-Ions hervorgerufen werden kann. Verf. haben ihre Versuche an Hunden ausgeführt und stets auch die elektrische Erregbarkeit berücksichtigt. Sie fanden, daß Natrium-Bikarbonat-Injektion in allen Fällen eine Übererregbarkeit hervorruft. In zwei Fällen, wo sie Kochsalz injiziert haben, nahm die elektrische Erregbarkeit ab, wie auch der Kalkgehalt des Blutserums, während der Natriumgehalt anstieg.

In den NaCl- und Natriumsulfat-Versuchen trat eine ausgesprochene Azidose auf, wie auch ein Sinken des Kalkgehaltes im Serum, das wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß durch die reichlich injizierte Flüssigkeitsmenge eine Hydrämie hervorgerufen wurde. Fast konstant traten bei den Tieren Krämpfe auf, die aber bei den mit Natriumchlorid und Natriumsulfat behandelten ohne Steigerung der elektrischen Erregbarkeit verliefen. Verf. bestätigen also die Befunde *Greenwalds*, glauben aber nicht, daß bei den Natriumsulfat- oder Natriumchlorid-Krämpfen es sich um tetanische Erscheinungen handelt. Sie glauben, daß die Tetanie auf ein abnormes $\frac{H_2CO_3}{Na\,HCO_3}$ beruht und möchten dem $\frac{Ca}{Na}$ keine Bedeutung zuschreiben. *Schiff.*

**Studies of Tetany. (Untersuchungen über Tetanie.)** Von *Gamble, Roß* und *Tysdall.* Amer. Journ. of Dis. of Child. Vol. 25. S. 455. 1923.

Es wurde die Beobachtung gemacht, daß die Verabreichung von Kalziumchlorid bei tetanischen Kindern manchmal eine Hyperpnöe verursacht. In diesen Fällen konnte eine deutliche Herabsetzung des Plasmabikarbonates beobachtet werden. Die Azidose nach Kalziumchloridverabreichung kann erklärt werden, wenn man annimmt, daß das Cl vom Magen-Darm-Kanale aus rascher resorbiert wird als der Kalk.

Untersucht wurde ein 5 Monate alter gesunder und ein 4 Monate alter tetanischer Säugling. Beide erhielten als Nahrung eine Milchmischung, der in der Hauptperiode 1,5—2 g Kalziumchlorid pro die zugesetzt wurden. Untersucht wurden das Blut, der Urin und der Stuhl. Im Blute wurden Na, K, Ca, Mg nach *Kramer* und *Tysdall* bestimmt. Plasmabikarbonat wurde nach *van Slyke*, Cl im Plasma nach *van Slyke* und *Volhard*, Ph und Titrationsazidität im Urin nach *Palmer-Henderson*, Ammoniak im Urin nach *Folin*, N nach *Kjeldahl* bestimmt. Diese Untersuchungen ergaben, daß infolge der schnelleren Resorption des Cl als des Ca sich das per os zugeführte CaCl wie eine Säure verhält. 1 g Kalziumchlorid per os entspricht, was die Säurewirkung im Organismus anbetrifft, annähernd der Wirkung von 75 ccm n/10 HCl. Da der Basengehalt der Blutplasmas nach Kalziumchloridzufuhr sich nicht verändert, so kann die Herabsetzung der Bikarbonatkonzentration nur darauf zurückgeführt werden, daß das Cl des $CaCl_2$ wahrscheinlich eine äquivalente Bikarbonatmenge in Freiheit setzt. Nach Verabreichung von Kalziumchlorid kommt es im Harn zu einer vermehrten Natrium- und Kaliumausscheidung; die gesamte Basenkonzentration im Blutplasma bleibt aber unverändert. Nach Verabreichung von $CaCl_2$ ist der Befund der erniedrigten Bikarbonatkonzentration im Blutplasma am deutlichsten. *Schiff.*

**Studies of Tetany. (Untersuchungen über die Tetanie.)** Von *J. L. Gamble* und *G. S. Roß.* Amer. Journ. Dis. Child. Vol. 25. S. 470. 1923.

Einem tetanischem Kinde wurde in verschiedenen Perioden Ammoniumchlorid, Salzsäure, Kalziumchlorid und Kalziumazetat gegeben. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten,

1. daß die Bikarbonatkonzentration nach Verabreichung dieser Substanzen herabgesetzt wird. Diese wird dadurch hervorgerufen, daß durch die Salzsäurebildung im Organismus ein entsprechender Teil des Bikarbonats abgesättigt wird. Der Basengehalt im Plasma bleibt aber unverändert.

2. Dieselben Substanzen verursachen auch eine merkliche Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration im Blutplasma. Nach Salzsäurezufuhr kann sie direkt nachgewiesen werden.

3. Nach Verabreichung der erwähnten Substanzen kommt es im Harn zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphaten und fixen Alkalien. Nach Ammoniumchloridverabreichung ist keine Steigerung der Blutkalkwerte zu beobachten. Die therapeutische Wirkung des Salmiaks kann auf seine azedotische Wirkung und die hierdurch bedingte Zunahme der Kalziumionenkonzentration zurückgeführt werden. *Schiff.*

**Über Struma bei Schulkindern in Kiel und Tübingen.** Von *Hermann Franck.* Dtsch. med. Woch. 1923. S. 1084.

In Kiel 8,6 %, in Tübingen 30,6 % Strumen. In Kiel aber häufigeres Vorkommen basedowoider Typen. *Kochmann.*

**Exophthalmic Goiter in Childhood with some unusual manifestations. (Basedow beim Kinde mit manchen eigentümlichen Erscheinungen.)** Von *H. Heyman.* Amer. Journ. Dis. Child. Bd. 26. S. 216. 1923.

Typische Basedowfälle bei drei Kindern. Die Erkrankung setzte im 4., 5. bzw. im 7. Lebensjahr ein. Eine Lymphozytose wurde nicht beobachtet. Für die leichteren Fälle wird Ruhekur empfohlen; in schwereren, wenn die Röntgenbestrahlung nicht helfen sollte, muß zur Operation geschritten werden. Eines der drei Kinder wurde mit gutem Erfolge operiert. *Schiff.*

**Unexpected Death especially in Children. (Unerwarteter Tod, besonders bei Kindern.)** Von *Ernest Glynn* and *R. C. Dun.* The Lancet. 30. Juni 1923.

Verf. lenkt die Aufmerksamkeit darauf, daß bei plötzlichen Todesfällen die Diagnose „Status lymphaticus" nicht allein befriedigen kann. Es werden 6 Fälle beschrieben, von denen 4 im Kindesalter waren, 2 weitere ein 18 jähriges Mädchen und einen 42 jährigen Mann betrafen. Die Sektion und die bakteriologische Untersuchung erwiesen in einem Falle eine Infektion mit Streptococcus faecalis, ausgehend von kleinen tuberkulösen Darmulzera, in 4 Fällen eine Pneumokokkeninfektion der Lungen, in einem Falle eine akute Enzephalitis. Bei zwei der Fälle im Kindesalter ließ sich eine Vergrößerung der Thymus, bei den älteren Individuen eine Persistenz der Thymus nachweisen. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß bei Individuen mit vergrößerter oder persistierender Thymus eine Infektion besonders deletär verlaufen kann. *Robert Cahn.*

## VIII. Nervensystem und Gehirn.

**Birth hemorrhage into the spinal cord with resultant bladder and kidney complications. (Blutung in das Rückenmark bei der Geburt mit nachfolgender Blasen- und Nierenkomplikation.)** Von *Carl O. Kohlbry.* Americ. journ. of Dis. of Childr. Bd. 26. Nr. 3. S. 242/249. 1923.

Bei einer Zangengeburt kam es zu einer Blutung in die Zervikalgegend des Rückenmarks. Andere Zeichen einer hämorrhagischen Diathese fehlten. Für die Blutung mußte das Trauma verantwortlich gemacht werden. Die Oberarme des Kindes waren an den Thorax gepreßt, die Vorderarme in Beugestellung. Das Kind hatte nur mit dem Zwerchfell

geatmet. Die unteren Extremitäten, die Bauch-, die Thoraxmuskulatur waren vollkommen gelähmt. Infolge der Lähmung der Harnblase kam es zur Harnstauung mit konsekutiver Erweiterung der uritären und Hydronephrose. Es entwickelte sich dann eine Pyurie. Einige Tage nach der Geburt bewegte das Kind etwas die Beine; nach 7 Wochen waren auch die Patellarreflexe, wenn auch nur schwach, auslösbar. Im Alter von 5 Monaten trat Klonus auf. Im Alter von 9 Monaten starb das Kind an einer Bronchopneumonie. Die Sektion ergab schwere degenerative Veränderungen im unteren Zervikalsegment; auch kamen in einigen tiefer gelegenen Partien degenerative Veränderungen zum Vorschein. *Schiff.*

**The Characteristics of the Cerebrospinal Fluid in postdiphtheritic Paralysis. (Die Besonderheiten der Zerebrospinalflüssigkeit bei postdiphtherischen Lähmungen.)** Von *J. C. Regan, C. Regan* und *B. Wilson.* Americ. Journ. Dis. Childr. Bd. 25. 1923. S. 284.

Der Liquor ist bei postdiphtherischen Lähmungen klar und wird unter normalem oder nur leicht gesteigertem Druck entleert. Stets ist der Wa. negativ und der Zellgehalt normal. Pro Kubikzentimeter Liquor findet man stets weniger als zehn kleine Lymphozyten. Nur in manchen Fällen besteht eine geringe Globulinvermehrung. Noch am konstantesten wurde eine positive Goldsolreaktion gefunden. *Er. Schiff.*

**Experimental Observations on the Etiology of Chorea. (Experimentelle Beobachtungen über die Ätiologie der Chorea.)** Von *B. C. Rosenow.* Amer. Journ. of Dis. Child. Vol. 26. S. 223. 1923.

Tierversuche haben die Arbeitshypothese veranlaßt, daß die Chorea durch Streptokokken verursacht wird, die durch neurotrope Eigenschaften charakterisiert sind. Von einem Patienten, der an Rheumatismus litt, wurden aus dem Blute Streptokokken gezüchtet. Diese wurden dann 35 Tieren injiziert. Bei 5 Kaninchen und 2 Ratten kam es zu pathologischen Veränderungen in den Gelenken, in der Muskulatur und im Herzen, und es traten choreaartige Erscheinungen auf. Bei der Sektion dieser Tiere fanden sich im Gehirn kleine, umschriebene meningeale Blutungen. Der Liquor war getrübt. Mikroskopisch fanden sich subkortikale Herde von Rundzelleninfiltraten. Choreaartige Symptome traten bei den Tieren auch dann auf, wenn Streptokokken verschiedenster Progredienz injiziert worden sind. In weiteren Versuchen wurden Streptokokken aus dem Rachen von 4 an Chorea leidenden Patienten gezüchtet und den Kaninchen intrazerebral injiziert. Auch wurden intravenöse und intradentale Injektionen mit Streptokokken vorgenommen. Auch in diesen Fällen entwickelten sich choreaartige Erscheinungen. Die anatomischen Veränderungen im Gehirn glichen, von einer geringfügigen Meningitis abgesehen, jenen, die bei der Chorea des Menschen von verschiedenen Seiten beobachtet worden sind. Auch die Veränderungen an den Herzklappen waren dieselben, wie sie bei der Chorea des Menschen vorkommen. Streptokokkenkulturen, die nicht von Choreapatienten stammten und injiziert worden sind, hatten nicht die erwähnten zerebralen Veränderungen zur Folge. Es besteht also die Wahrscheinlichkeit, daß die Chorea tatsächlich durch eine besondere Streptokokkenart hervorgerufen wird, die durch ihre Neurotropie vor allem charakterisiert ist. *Schiff.*

**A Case of acute Polioencephalitis in Infancy associated with Glykosuria. (Ein Fall von akuter Polioencephalitis in der Kindheit, verbunden mit Glykosurie.)** Von *T. P. Williams*. The Lancet 26. V. 1923.

Kasuistik eines Falles: 2 ½ jähriges Kind, das mit leichten Temperaturerhöhungen und Erbrechen erkrankte, zeigt Zucker und Azeton im Urin. Nach 10 Tagen schwinden diese Erscheinungen. 5 Wochen später derselbe Zustand. Nach 10 weiteren Tagen stellte sich eine Spastizität des linken Armes und eine Schwäche des linken Fazialis ein. Allmähliche Rekonvaleszenz. Eine Hyperglykämie bestand nicht. Glykosurie schwand mit dem Aufhören der klinischen Erscheinungen. *Robert Cahn.*

**Mongolisme in one of twins and the aetiology of mongolisme. (Mongolismus bei einem Zwillingskind. Ätiologie des Mongolismus.)** Von *T. Halbertsma*. Amer. Journ. of Dis. o. Child. Vol. 25. S. 315. 1923.

Der Mongolismus ist nicht erworben, sondern ist keimplasmatisch bedingt. Bei zweieiigen Zwillingen litt nur das eine Kind an Mongolismus (5 Fälle). Wenn der Mongolismus ein erworbener Zustand wäre, so wäre dieses Verhalten nicht verständlich. *Schiff.*

**Über die Beziehungen der Fettsucht zu Psyche und Nervensystem.** Von *L. Lichtwitz*, Med. Abt. des Städt. Krankenhauses Altona. Klin. Woch. Nr. 27. Jahrg. 23.

Verf. beschreibt das in den letzten Jahren häufiger auftretende Bild der endogenen Fettsucht mit gleichzeitigen Charakterveränderungen. Er unterscheidet drei Gruppen: 1. die seelische Umstimmung ist eine Folge der Adipositas; 2. die Trägheit des Geistes ist eine Voraussetzung für die Adipositas; 3. die Wirkung auf den Stoffwechsel und das Seelenleben ist von größerer Bedeutung, gleichgültig, ob die Adipositas Ursache eines zerebralen Prozesses oder der Erkrankung einer Inkretdrüse ist. Verf. zeigt dann die Veränderungen des Stoffwechsels durch neuroendokrine Veränderungen verschiedener Drüsen und legt die Bedeutung psychischer Vorgänge klar. Das Problem der Adipositas, von der Seite des Erfolgorgans, des Fettpolsters, aus betrachtet, läßt zwei Deutungen zu: einmal, es besteht eine krankhafte lipomatöse Tendenz der Gewebe, oder das in der Fettzelle vorhandene Fett und die Lipase bringen keine Lipolyse zustande, da die zur Wirksamkeit des Fermentes notwendige Veränderung der Zellenstruktur ausbleibt, was vielleicht von den veränderten Bedingungen des Wassergehaltes der Gewebe abhängt (feste Bindung, Quellung). — Therapeutisch wird empfohlen, kalorien- und kohlehydratarme, eiweißreiche Nahrung mit Flüssigkeits- und Kochsalzbeschränkung, eingestreute Obst- und Karrelltage; aussichtsreich sollen Bestrahlungen der Schilddrüsen und Ovarien sein. *Bayer.*

**La canfora nella terapia dell' enuresi. (Kampfer bei der Enuresisbehandlung.)** Von *F. de Angelis*. La Pediatria. 1923. S. 761.

Behandlungsversuche der Enuresis mit Kampfer nach der von *Pototzky* vorgeschlagenen Methode hatten im ganzen leidlich gute Erfolge.
*K. Mosse.*

**Kritik zu einer Beurteilung der Entwicklungsfähigkeit schwachsinniger Kinder.** Von *Eberhard Bormann*. Med. Klin. 1923. S. 1260.

Es wurden 49 Kinder, die vor 7—14 Jahren im Spielalter auf ihre geistige Entwicklungsfähigkeit untersucht worden waren, nachuntersucht. Die Methodik der psychologischen Untersuchung ist dem Bobertagschen Schema ähnlich. Die Prognosen konnten im allgemeinen bestätigt werden.

*Kochmann.*

**Schizophrene Zeichen beim gesunden Kinde.** Von *Hans Wildermuth.* Z. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 86. 1923. S. 166—173.

Eine erste Ähnlichkeit zwischen der Schizophrenie und der Geisteshaltung des gesunden Kindes besteht in der doppelten, zwischen Spiel und Ernst schwebenden Wirklichkeitseinstellung (Gegenstandsbewußtsein). Sodann in auffallenden Wortneubildungen, in der unreflektierten emotionalen Art des Ichbewußtseins, ferner in der ausgesprochenen antistischen Verhaltungsweise, was für die Art des Witzes ausgeführt wird. Als Ursache für die Parallelen wird an die ungenügende bzw. fehlende Tätigkeit der Sexualdrüsen gedacht. Verf. zieht für die Schizophrenie Arbeiten aus der neueren Literatur heran. Eingehendere Beobachtungen an Kindern werden nicht mitgeteilt. *Eliasberg*-München.

**Die psychopathischen Persönlichkeiten.** Von *Kurt Schneider*-Köln. Aschaffenburgs Handb. d. Psychiatrie. 7. Abt. 1. Teil. Leipzig und Wien. 1923. 96 Seiten.

*Schneider* will diejenigen abnormen Persönlichkeiten darstellen, die an sich selber leiden oder die Gesellschaft stören. Dies ist sein Begriff der Psychopathen. Er verzichtet bewußt auf eine Darstellung nach klinischen Gesichtspunkten. Die charakterologische Typenlehre stellt er im Anschluß an *Jaspers* und *Klages* ausführlich und klar dar, ohne sich jedoch im speziellen Teil, da, wo er die Bilder psychopathischer Persönlichkeiten zeichnet, immer an das charakterologische Schema zu halten.

Dieser spezielle Teil ist das eigentlich Wertvolle der kurzen Arbeit, in der eine erstaunliche Fülle von Literatur und Gesichtspunkten verarbeitet sind. Für den Kinderarzt wird es von Wert sein, diese Typenschilderungen zu lesen, obgleich *Schneider* selbst seine Typen nicht ins Kindesalter zurückverfolgt und auch von praktischen Fragen der Behandlung jugendlicher Psychopathen absieht. Es gibt kaum Darstellungen, in denen das Schicksal der Psychopathen von der Kindheit bis ins Alter hinein verfolgt wird. Man muß die Bilder der Kinderärzte mit denen der Psychiater kombinieren. Dafür ist nun gerade das *Schneider*sche Buch mit seinen lebendigen Darstellungen besonders geeignet. *Eliasberg*-München.

**Zur Entwicklungspsychologie des Umgehens mit Gegenständen.** Von *Hermann, Imre* und *Alice Czinner-Hermann.* Ztschr. f. angewandte Psychologie. Bd. 22. H. 5 u. 6. S. 337. 86/1923.

Die Autoren setzten sich das Problem, das Verhalten von Kindern bei statischen Aufgaben zu studieren. Ein Lineal, das in manchen Fällen asymmetrisch belastet war, sollte auf die schmale Schnittfläche eines Dreikantes gesetzt werden, dem die obere Spitze weggeschnitten war. Die Maßverhältnisse waren so, daß eine gewisse Geschicklichkeit zum Ausbalancieren erforderlich war. In einer Reihe von Versuchen wurde mit verdecktem Auge gearbeitet. Es wurden normale Kinder im Alter von 3 bis 4 Jahren, ferner Hilfsschüler und schwachsinnige Kinder herangezogen.

Durch Nebenversuche wurde festgestellt, daß die jugendlichen Versuchspersonen kein theoretisches Wissen, keine Einsicht und Lösung der Aufgabe verwenden. Ein bemerkenswertes Resultat war, daß den jüngsten Versuchspersonen die Lösung der Aufgabe bei verdecktem Auge besser gelang, als wenn sie hinschauten. Zur Erklärung zieht *H.* seine in der älteren Arbeit über formale Wahltendenzen, Ztschr. f. Psych., Bd. 87, entwickelte Theorie heran. Die formalen Wahltendenzen beruhen darauf, daß 1. bestimmte motorische Einstellungen vorhanden sind, 2. daß von dem Reiz bis zu einem bestimmten Lebensalter gewisse primitive unmittelbare Einstellungen ausgehen. Auf den letzteren beruht es, daß die Randzonen bevorzugt werden.

Wenn nun keine Einsicht mitwirkt, so war zu erklären, warum die Aufgabelösung gelingt, wenn die beschriebenen Tendenzen ihr eigentlich entgegenwirken. Warum also, konkret gesprochen, die jungen Kinder mit Randwahltendenz trotzdem dazu kommen, die Lösung: Mitte zu finden, und warum andererseits die Kinder etwa jenseits des 5. Jahres mit Mittelwahltendenz trotzdem die Randlösungen finden.

*H.* erklärt das durch „sinnhaltige Peripherprozesse", worunter er wohl selbständige sinnvolle Leistungen des motorischen Systems der Hand versteht. Es ist nicht ganz klar, ob er sich wirklich nur auf eine Art Eigenmotorik der Hand festlegen will, und es ist erst recht nicht klar, wie denn aus solchen Bewegungsempfindungen und Bewegungsvorstellungen *Gedanken* entstehen sollen. Richtig ist aber, daß es in der Abfolge der Entwicklung Stadien gibt, wie sie *H.* zeichnet, daß also auf ein Stadium, in dem die Bewegung eine große Rolle spielt, und mit ihr und in ihr wohl überhaupt die anschauliche Gegebenheit, ein Stadium folgt, in dem die anschaulichen Prozesse, das eigentliche Denken vorwiegen. Hier sieht *H.* eine Parallele der Ontogenese zur Phylogenese und auch zu den primitiven Stufen des Denkens der Naturvölker, wie sie namentlich *Levy-Brühl* in seinem berühmten Buche „Les fonctions mentales dans les sociétés inférieures" beschrieben hat. Der Klärung der Peripherprozesse sollten die Untersuchungen an Schwachsinnigen dienen. Da diese Schüler sich aber schon in einem Alter befanden, wo die Peripherprozesse zurückgebildet sind, konnte als Grund für die Minderleistung doch nur die Unterwertigkeit des Zentralprozesses, also der allgemeinen Intelligenz, gefunden werden. Die Autoren haben dann auch Verhaltungsweisen der Kinder unter der Aufgabe geschildert. Es ergaben sich ihnen wiederum entwicklungspsychologische Stufen, die sie bezeichnen 1. als die der passiv fatalistischen Hinnahme, 2. die aktiv-magische Stufe: der bloße Wunsch muß genügen, um die Lösung herbeizuführen, und 3. das aktive Verhalten in Anpassung an die Realität. Es erscheint dem Referenten auf Grund eigener Erfahrung und auf Grund des Studiums der Protokolle von *H.* sehr fraglich, ob namentlich das zweite Stadium richtig gedeutet ist. Referent hat bei Kindern gerade derartige starke Wunscheinstellungen, wo der Wunsch kausal wirkt, vermißt im Gegensatz zum erwachsenen Schwachsinnigen. Bewegungen und Handlungen, wie sie *H.* sah, Anpressen des Lineals an die Unterlage, dürften doch wohl eher Entladungen des Unlustaffektes sein.

Für das Problem, das *H.* ganz richtig aufwirft, wie bei entgegenstehenden Tendenzen die richtige Lösung zustande kommt, hätte wohl gleichfalls an die Wirkung der Aufgabe gedacht werden müssen.

*H.* nimmt auch mehrfach Bezug auf die Angaben von *Köhler* (Intelligenzuntersuchungen an Anthropoiden), der an seinen auf Teneriffa untersuchten Schimpansen eine auffallende Schwäche des „statischen Sinnes" fand. *H.* glaubt auch hier seine Randwahltendenzen zur Erklärung heranziehen zu sollen. *Eliasberg*-München.

## IX. Sinnesorgane.

**Zur Ätiologie der Dacryocystitis congenita.** Von *Richard Krämer*. Ztschr. f. Augenheilk. 1923. Bd. 49. S. 20.

Es handelte sich um eine vermutlich angeborene beiderseitige Dakryozystitis, die auf der linken Seite zum Durchbruch gekommen war, demnach hochvirulente Keime enthalten mußte, da der Durchbruch angeborener Dakryozystiten ungewöhnlich ist. Im Hinblick auf das Aussehen des Eiters und die verdächtige Anamnese des Vaters (1913 Gonorrhöe, später Rezidive) lag der Verdacht auf eine gonorrhöische Dakryozystitis nahe. Die gonorrhöische Infektion des Tränensacks ist bisher nicht sichergestellt. Im beschriebenen Falle zeigte sowohl das Ausstrichpräparat als auch die angelegten Kulturen, daß es sich um eine reine Streptokokkeninfektion handle. Therapeutisch genügt in derartigen Fällen gewöhnlich einfaches Ausdrücken des Tränensackes. *Werner Bab*-Berlin.

**Zur Therapie der ekzematösen Erkrankungen.** Von *E. Nowak*-Wien. Ztschr. f. Augenheilk. Bd. 51. 1923. S. 15.

Die ekzematöse Erkrankung, so bezeichnet *Nowak* die Augenskrofulose, hat heute unbestritten als wichtigste Grundlage die Tuberkulose. *N.* versucht, aus dem Gesamtkrankheitsbilde bei den akuteren Formen eine Art Einteilung zu geben, und grenzt so 4 verschiedene Bilder gegeneinander ab. Die Behandlung richtet sich ganz nach der Art des einzelnen Falles, der immunbiologisch (die Ekzematosa ist eine Tuberkulose mit niedriger Reizschwelle), auf äußere Schädlichkeiten, Mischinfektionen, nervöse Einflüsse usw. eingehend zu untersuchen ist. Zu unterscheiden sind natürliche Hilfen (Wechsel in der Lebenslage, Aufnahme in die Heilanstalt) und künstliche Hilfen (Medikamente, Höhensonne, parenterale Eiweißstoffe, spezifische Mittel). Lebertran und Kalkpräparate waren nie imstande, einen raschen Einfluß auf die Erkrankung auszuüben. Betreffs der spezifischen Therapie (Ponndorf, Tuberkulin) werden allgemeine Leitsätze gegeben. Eine genaue Vorschrift der spezifischen Therapie für alle Fälle ist deshalb nicht zu geben, weil die Verschiedenartigkeit trotz der vielen gemeinsamen Momente in den einzelnen Fällen doch zu groß ist. Bei nervöser Komponente wirkt oft eine Arsenkur umstimmend.

*Werner Bab*-Berlin.

**Zur pathologischen Anatomie und Genese der Keratoconjunctivitis scrofulosa.** Von *H. Piesbergen*-Tübingen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 71. 1923. S. 130.

Anatomisch und klinisch erscheint es am wahrscheinlichsten, daß es sich bei der Keratoconjunctivitis scrof. um eine durch tuberkulöse Infektion des Organismus erworbene „Idiosynkrasie", um eine erworbene Überempfindlichkeit, eine Allergie handelt, indem alle die Schädlichkeiten physikalisch-chemischer oder bakterieller Natur, die beim Gesunden die

verschiedenen Formen der Bindehautentzündung bewirken, bei solchen überempfindlichen Individuen das Bild der phlyktänulären Augenentzündung hervorrufen. Diese steht also auf gleicher Stufe mit der auch sonst bei Tuberkulösen beobachteten Anfälligkeit unspezifischen Infektionen gegenüber und gehört za den „Überempfindlichkeitskrankheiten". Ob auch durch eine andere als die tuberkulöse Infektion, etwa durch eine immer wiederkehrende Tonsillitis, ein solcher Überempfindlichkeitszustand erworben werden kann, und ob in seltenen Fällen eine angeborene Anfälligkeit im Sinne *Czernys* für das Zustandekommen einer phlyktänulären Augenentzündung verantwortlich zu machen ist, müßte durch Analyse der nur etwa 5 % aller phlyktänulären Augenentzündungen ausmachenden Fälle mit negativer Pirquetscher Reaktion festzustellen sein.

*Werner Bab*-Berlin.

**Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie der phlyktänulären Augenentzündungen.** Von *Shiw-ichi Funaishi.* Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 71. 1923. S. 141.

Versuchsreihen an Kaninchen. Verf. hält auch in der menschlichen Pathologie die Möglichkeit nicht für ausgeschlossen, daß es Phlyktänen geben kann, die mit der Tuberkulose in keinem Zusammenhange stehen. Die Phlyktänen sind nichts anderes als ein Produkt der lokalen, spezifischen oder nichtspezifischen Eiweißreaktion der Konjunktiva beim Vorhandensein von Überempfindlichkeit des Gesamtorganismus.

*Werner Bab*-Berlin.

**Über die Bedeutung pathologischer Hautdispositionen für die Pathogenese und Therapie der phlyktänulären Augenentzündung.** Von *E. Engelking*-Freiburg i. Br. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 71. 1923. S. 109.

Die Entstehung der phlyktänulären Augenentzündung ist in erster Linie von den Beziehungen des tuberkulösen Infektes zum erkrankten Körper, insbesondere wahrscheinlich vom Allergiezustande der Schleimhaut und Haut abhängig. Der Bestand einer exsudativen Diathese ist nicht unbedingt erforderlich.

Insofern ist entweder die Skrofulose nicht erschöpfend definiert, wenn sie als „Tuberkulose" in exsudativer Diathese angesprochen wird, oder aber die Phlyktäne ist nicht nur ein Symptom der Skrofulose. In manchen Fällen ist ausschließlich eine ausgesprochene „tuberkulotoxische" Hautdisposition nachweisbar. Unter den nichtspezifischen Dispositionen stellt die exsudative Diathese eine neben anderen dar, im jugendlichen Körper die häufigste und bedeutsamste. Für die Jahre in und nach der Pubertät findet sich in vielen Fällen statt ihrer oder auch neben ihr eine andere Diathese, nämlich die *Seborrhöe*, als eine pathologische Hautbeschaffenheit, die in ganz ähnlicher Weise das Terrain zum Ausbruch der phlyktänulären Augenentzündung bereitet.

Die Differentialdiagnose der beiden Dispositionen ist nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch bedeutsam, da die ihnen entsprechenden Hautmanifestationen unterschiedliche therapeutische Maßnahmen verlangen. Insbesondere reagieren die seborrhöischen Hautveränderungen im Gegensatz zu den exsudativ-diathetischen auf Salizylsäurepräparate. — Außerdem sind noch weitere Faktoren endogener und exogener Natur

als Dispositionen nachweisbar (sekundäre Komponenten bzw. Komplikationen). Das klinische Vollbild der phlykt. Augenentzündung pflegt die verschiedenen Komponenten in mannigfaltiger Kombination und Auslese zu enthalten. Nur eine eingehende Analyse ermöglicht eine rationelle Behandlung, wie sie zur symptomatischen Bekämpfung der phlykt. Effloreszenzen und zur Verhütung von Rezidiven gefordert werden muß.

*Werner Bab*-Berlin.

**Über die Behandlung ekzematöser Augenerkrankungen nach Deycke-Much.** Von *R. Heßberg*. Ztschr. f. Augenheilk. 1923. Bd. 49. S. 327.

In einer Reihe von Fällen wurde mit Deycke-Muchs Partialantigenen im allgemeinen eine günstige Beeinflussung skrofulöser Augenerkrankungen erzielt. In 64 % aller Fälle wurde Dauerheilung erzielt. Die Hoffnungen dürfen nicht, wie dies beim Alttuberkulin der Fall war, von vornherein zu hoch gespannt werden. Aber die Partialantigene stellen in der Hand des erfahrenen Therapeuten eine wirkliche Bereicherung dar für die Behandlung der ekzematösen Augenerkrankungen.

*Werner Bab*-Berlin.

**Über das Ponndorf-Verfahren bei den phlyktänulären Augenerkrankungen.** Von *E. Nowak*. Ztschr. f. Augenheilk. 1923. Bd. 49. S. 24.

50 Fälle, seit 1920 an der I. Wiener Augenklinik nach Ponndorf behandelt, zeigten, wie einige Krankengeschichten beweisen, ein sehr verschiedenartiges Verhalten: von deutlicher Wirkung bis zu vollständigem Versagen finden sich alle Übergänge. *Nowak* urteilt sehr vorsichtig. Am besten glaubt er das Verfahren dort anwenden zu können, wo sich bei Fehlen eines aktiven inneren Prozesses hartnäckige Vorgänge, insbesondere Ekzeme abspielen, die auf andere therapeutische Eingriffe nicht reagieren, und allenfalls auch dort einmal, wo Gefahr im Verzuge ist.

*Werner Bab*-Berlin.

**Keratitis parenchymatosa und Salvarsan.** Von *Kurt Schott*. Ztschr. f. Augenheilk. Bd. 50. 1923. S. 109.

Eigene statistische Zusammenstellungen und Vergleich mit Zahlen anderer führen zu dem Resultat, daß das endgültige Schicksal der erkrankten Augen, wie es sich in der bleibenden Sehschärfe ausspricht, im großen ganzen dasselbe bei Behandlung mit Salvarsan ist wie bei Behandlung ohne Salvarsan (jetzt oder aus Zahlen in der Vor-Salvarsanära). Die wichtigste Unterstützung der lokalen Therapie ist und bleibt das Quecksilber.

*Werner Bab*-Berlin.

**Lidplastik bei Ichthyosis congenita.** Von *A. Elschnig*. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 71. 1923. S. 155.

Mitteilung eines Falles, bei dem aus der Haut des Oberschenkels der Schwester des Patienten eine gute Lidplastik vorgenommen wurde.

*Werner Bab*-Berlin.

## X. Zirkulationsorgane und Blut.

**Die Bedeutung der Spontanschwankungen der Leukozyten (besonders für die hämoklasische Krise und die Verdauungsleukozytose).** Von *F. Glaser* und *P. Buschmann*. Med. Klin. 1923. S. 1144.

Spontane Leukozytenschwankungen traten bei strenger Bettruhe und in nüchternem Zustand in 53 % der untersuchten Fälle auf. Im Venenblut wurden solche Schwankungen nur in 25 % der untersuchten Fälle gefunden. Sie werden als Ausdruck von Tonusschwankungen im Gefäßsystem angesehen. *Kochmann.*

**L' azione degli stimoli leucocitogeni nelle anemie splenice dell' infanzia. (Wirkung von Leukozytenreizmitteln bei der Anaemia splenica der Kindheit.)** Von *L. Auricchio*-Neapel. Pediatria 1923. S. 922.

Als Reizmittel wurden für Kinder unter 2 Jahren 20 cg, über 2 Jahren 30 cg Natr. nucleinicum und 1 bzw. 1 ½ ccm Adrenalin (1: 1000) intramuskulär injiziert. 1. Bei gesunden Kindern rief dieser Reiz eine Steigerung der Leukozytenzahl von ca. 3000 im Mittel pro Kubikmillimeter hervor; die Vermehrung bezog sich auf die Polynukleären und Vorkommen einzelner Jugendformen. Diese Veränderungen fanden sich bei der ersten Untersuchung nach 3 Stunden und waren nach 24 Stunden verschwunden. 2. Bei Leishmaniosa hatte die Injektion keinerlei Effekt; doch verhielten sich behandelte Leishmaniosa-Kranke wie Gesunde. 3. Bei den Fällen von Anämie mit Splenomegalie, bei denen nur eine Tuberkuloseinfektion festgestellt werden konnte, war die Leukozytose weniger deutlich und weniger prompt eintretend. 4. Bei Anämie mit Splenomegalie, wo eine Lues festgestellt werden konnte, war die Leukozytose stark und lange anhaltend. Die Zahl der weißen Blutkörperchen erreichte in manchen Fällen 30 000 und dauerte 2—3 Tage. Das Differentialbild zeigte eine Vermehrung der Polynukleären und zahlreiche Jugendformen aus der Leukozyten- und Erythrozytenreihe.

*K. Mosse.*

**Secondary Anaemia in Infancy. (Sekundäre Anaemie in der Kindheit.)** Von *H. M. Mackay.* The Lancet 28. VII. 1923.

Verf. bespricht die verschiedenen Auffassungen über das Entstehen der alimentären Anämie. Er kommt auf Grund eigener klinischer Untersuchungen zu der Auffassung, daß der Eisenhunger der entscheidende Faktor ist.

Säuglinge, die mit Vollmilch, sowohl mit Zugabe von reichlich Kohlehydraten wie ohne oder nur mit geringem Zusatz von KH, bei genügender Vitamindarreichung ernährt wurden, wurden in gleicher Weise anämisch. In der Mehrzahl der Fälle trat eine Besserung durch Eisenzusatz ohne sonstige Änderung der Ernährung ein. Diese Besserung, die sich in einer Steigerung des Hämoglobingehalts bemerkbar machte, trat in keinem Falle vor einem Zeitraum von 3—4 Wochen ein. *Robert Cahn.*

**Latenter Skorbut oder infektiöse Pupura?** Von *H. Kleinschmidt.* (Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg.) Virchows Archiv. Bd. 246.

Die bei verschiedenen Infekten, besonders bei Grippe, im ersten Kindesalter auftretenden Petechien im Gesicht, am Hais und den Armen gehören in das Gebiet der infektiösen Purpura. Sie sind in Parallele zu setzen zu den bei den gleichen Infekten öfter vorkommenden — meist morbilliformen — Exanthemen.

Latenter Skorbut ist offenbar ein unterstützendes Moment für das Zustandekommen der infektiösen Purpura. Er erleichtert möglicherweise

die Kapillarschädigung durch den Infekt. Dafür sprechen eine Reihe klinischer Beobachtungen.

Die Möglichkeit, den latenten Skorbut klinisch zu erkennen, ist noch immer sehr beschränkt. Positiver Stauungsversuch und Erythrozyturie minima sind allein ebensowenig wie einmaliges Auftreten der erwähnten Petechien imstande, das Vorhandensein eines latenten Skorbuts sicherzustellen. *W. Gottstein.*

## XI. Hals- und Rachenorgane.

## XII. Verdauungsorgane.

**Indurated Ulcer of the Tongue due to oidium lactis. (Indurierter Ulkus der Zunge, hervorgerufen durch Oidium lactis.)** Von *L. Willkins* und *S. Bayne-Jones*. Amer. Journ. Dis. Child. Vol. 26. 1923. S. 77.

Bei einem 6 Monate alten Säugling in schlechtem Ernährungszustand bestand in der Mittellinie der Zunge gegenüber der Epiglottis ein rundes unterminiertes Ulkus mit harten Rändern und indurierter Basis. Die übrigen Partien der Zunge waren normal. Regionäre Drüsenschwellungen bestanden nicht. Pirquet, Wa. waren negativ. In einem Abstriche fanden sich keine Spirochäten, sondern hefeartige Körper bei Dunkelfeldbeleuchtung. Maltose-Agar-Nährboden wurde beimpft, und es wuchs Oidium lactis. Auch fiel die Agglutinationsprobe mit dem Serum des Patienten positiv aus. Lokale Behandlung mit Jodtinktur war ergebnislos. Lokale Behandlung mit Silbernitrat führte zur schnellen Heilung.

*Schiff.*

**Betrachtungen zur Frage des Megakolon an Hand eines den proximalen Dickdarmabschnitt betreffenden Falles.** Von *H. Zoepfel*. Med. Klin. 1923. S. 1152.

Verf. schlägt eine neue Einteilung der unter dem Namen Megakolon laufenden Erkrankungen vor, die durchaus rationell erscheint. Gegen den Vorschlag, den Begriff der „Hirschsprungschen Krankheit" ganz auszuschalten, muß aber von pädiatrischer Seite energisch Einspruch erhoben werden. Das von *Hirschsprung* so klassisch beschriebene Krankheitsbild besteht auch heute noch zu Recht, wenn seine Pathogenese auch nicht mehr als eine einheitliche zu betrachten ist. *Kochmann.*

# Buchbesprechung.

**R. Fürstenau, M. Immelmann, J. Schütze,** *Leitfaden des Röntgenverfahrens für das röntgenologische Hilfspersonal.* 4. Aufl. Stuttgart. F. Enke.

Das weit verbreitete Buch ist in seiner neuen Auflage durch die Darstellung einiger moderner Apparate und Röhrentypen erweitert worden. Es ist uns seit Jahren im Röntgenlaboratorium ein zuverlässiger Berater und gemeinverständlicher Lehrer gewesen, und nicht nur für das Hilfspersonal. Einige Hinweise auf die Besonderheiten des Kindesalters wären an manchen Stellen für spätere Auflagen erwünscht. Die Ausstattung ist tadellos; die zahlreichen Abbildungen sind gut ausgewählt und gut gelungen. *P. Karger.*

I.

(Aus dem Siegmund- und Adele-Bródy-Kinderhospital zu Budapest
[Direktor: Univ.-Dozent Dr. *Julius Grósz*][1]).)

# Die chronischen Formen der Encephalitis epidemica im Kindes- und jugendlichen Alter[2].

Von

Dr. JULIUS GRÓSZ und Dr. MARKUS GOLDBERGER.

Die Encephalitis epidemica hat den Ärzten viel Überraschung und Kopfzerbrechen verursacht. Mit Recht behauptet *Stern*, daß in den letzten Jahren auf dem Gebiete der Neurologie keine Krankheit so viel Neues geboten hat als gerade diese. Schon ihr erstes Auftreten und ihr epidemischer Charakter waren eine Überraschung, und zweifellos gab es keinen Arzt, der sie in der ersten Zeit richtig erkannt hätte. Die wechselnden und vielartigen Symptome der akuten Erkrankung haben oft die Ärzte nachdenklich gemacht. Die ungewohnten Kombinationen der chronischen Symptome erhöhten noch die Eigenartigkeit der Erkrankung, deren Spezialität noch durch den Umstand gesteigert wurde, daß die chronischen Symptome im Kindesalter vielfach von den chronischen Symptomen der Erwachsenen abweichen. In welcher Art die chronischen Symptome der Encephalitis epidemica im Kindes- und jugendlichen Alter auftreten, soll in dieser Arbeit behandelt werden. Unsere Arbeit bezieht sich zum Teil auf Daten der Literatur, zum Teil teilen wir unsere eigenen Beobachtungen mit. Die lückenlose Übersicht der Literatur ist leider sehr schwierig, denn unter den heutigen Verhältnissen konnten wir von zahlreichen Arbeiten über dieses Thema keine Kenntnis erhalten; aber auch

[1]) Arbeiten anläßlich der 25. Jahreswende (27. April 1922) der Eröffnung unseres Krankenhauses. Die erste dieser Arbeiten („Über Tuberkulose im Kindesalter, deren spezifische Diagnostik und Therapie") aus meiner Feder erschien bereits in der Festschrift für *Adalbert Czerny* (Monatsschrift für Kinderheilkunde. Bd. XXV. 1923). Dr. *J. Grósz.*

[2]) Zum Teil vorgetragen im Mai 1923 in der Sitzung der Sektion für Psychiatrie und Nervenpathologie der Budapester königl. Gesellschaft der Ärzte.

einen großen Teil jener Arbeiten, die uns bekannt sind, konnten wir nicht im Original, sondern nur aus Referaten ersehen. Wir sind uns dessen vollkommen bewußt, daß wir diese Frage nicht ganz lösen werden können. Andererseits ist es zweifellos, daß wir nur wenig Neues beschreiben werden. Und doch hat uns der Gedanke geleitet, daß wir keine überflüssige Arbeit verrichten, wenn wir die Frage zusammenhängend beleuchten. Wir beschäftigen uns in unserer Arbeit hauptsächlich mit den klinischen Symptomen, und nur nebenbei lassen wir uns auf die Frage ein, auf welche anatomische und psychopathologische Veränderungen diese Symptome zurückgeführt werden können, und durch welche Hypothesen diese Symptome zu erklären sind.

In der Literatur[1]) finden wir ganz verschiedene Daten darüber, in welchem Maße Kinder und Jugendliche von der Encephalitis epidemica befallen werden. Während auf der einen Seite *Bandettini di Poggio* behauptet, daß bei Kindern unter 12 Jahren wenige Erkrankungen vorkommen, sagt auch *Benedict* in seiner aus der ersten Zeit stammenden Publikation, daß er bei Kindern unter 16 Jahren keinen einzigen Fall beobachtet hat. (Wir glauben, daß er seine Ansicht seither schon geändert hat.) *Pecori* und *Stern* meinen, daß die Encephalitis epidemica hauptsächlich bei 20- bis 40 jährigen zu beobachten sei. *Rindfleisch* hatte unter 20 Jahren keinen sicheren Fall. Demgegenüber betrug bei 126 Fällen *Goldflams* die Proportion der unter 20 Jahren Erkrankten 42,8 %. Bei 255 Kranken *Smiths* war das Verhältnis der weniger als 20 jährigen 41,92 %. Nach den Erfahrungen *Neals* war unter 274 Kranken mehr als die Hälfte unter 15 Jahren, 40 % unter 10 Jahren. Soweit wir die uns zur Verfügung stehende Literatur prüfen konnten, wurde die Encephalitis epidemica auch schon im Säuglingsalter beobachtet. *Rund* berichtet über 4 Säuglinge, die im Alter von 2—7½ Monaten standen, *Paterson* und *Spence* erwähnen den Fall eines Säuglings von 3 Monaten, *Lust* einen Fall eines 6 Monate alten Säuglings. *Hirsch* berichtet über einen 11 Monate alten, *Vogt* über einen ¼- und einen 1¾ jährigen. *Urechia* und *Goldenberg* über einen 11 Monate alten Säugling. *Dusár* und *Baló* wissen von 11 Säuglingen zu berichten, die im Laufe einer Spitalepidemie an Encephalitis epidemica erkrankten. Einzelne (*Stern*) finden die Diagnose nach den Obduktionsbefunden nicht voll begründet. Von unseren eigenen 15 Fällen waren 5

[1]) Ein ausführliches Literaturverzeichnis können wir wegen Raummangels nicht geben.

unter 10 Jahren, die übrigen Fälle 10—15 Jahre alt. *Den größten Teil unserer Fälle haben wir im Bródy-Kinderhospital beobachtet.* Ähnlich große Abweichungen zeigen sich in den Ansichten verschiedener Autoren über den Grad der Häufigkeit, in dem sich im Kindesalter nach dem Abklingen der akuten Symptome die chronischen Formen zeigen. Während ein Teil sehr günstige Statistiken publiziert — darunter *Stadelmann*, der an der Frankfurter Kinderklinik 89 % Heilungen beobachtet hat —, sind andere der Ansicht, daß im Kindesalter den akuten Symptomen fast ausnahmslos die chronischen Symptome folgen. Unter den Kranken *Hofstadts* wurde nur das obenerwähnte 1¾ Jahr alte Kind geheilt, weshalb auch *Hofstadt* nachträglich an der Richtigkeit der Diagnose zweifelte. *Stern* hebt hervor, daß bei an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten beobachteten Epidemien bald häufiger, bald seltener den akuten Symptomen chronische Erkrankungen folgten. So wurden bei der ersten Teilepidemie kaum Schlafstörungen beobachtet, und auch das steht außer Zweifel, daß bei der späteren Epidemie auf einzelnen Gebieten diese öfter vorkamen, anderswo nur vereinzelt. Die chronischen Symptome folgten bald unmittelbar den akuten — manchmal konnten auch die Symptome der akuten und chronischen Periode nebeneinander gefunden werden —, bald traten sie nach mehreren Wochen oder Monaten auf, ja sogar nach ein- bis zweijähriger scheinbarer Genesung. *Nonne* sah auch einen Intervall von 4 Jahren.

Die Autoren, die sich mit den chronischen Symptomen der Encephalitis epidemica beschäftigen, anerkennen, bzw. betonen fast ausnahmslos, daß diese Symptome, wie bereits erwähnt, im Kindesalter in sehr vielen Beziehungen von den chronischen Symptomen der Erwachsenen abweichen, so daß viele auch verschiedene neue Benennungen gebrauchen, mit denen sie das eine oder das andere auffallende Symptom in den Vordergrund stellen. Die Vielartigkeit der Symptome gibt unserer Ansicht nach den verschiedenen Benennungen keine Berechtigung und vermehrt nur das Chaos. Die verschiedenen Autoren (*Hofstadt*, *Goldflam*, *Stern*) haben verschiedene Symptomenkomplexe zusammengestellt. *Hofstadt* unterschied *agrypnische*, *amyostatische*, *chronisch-choreatische*, *psychische* und *adiposogenitalische* Komplexe. *Goldflam* erwähnt bei Kindern Schlafinversion, Atmungsstörungen und Charakteränderungen. *Marie* und seine Schüler beschreiben verschiedenartige Atmungsstörungen. Weder der eine noch der andere erschöpft sämtliche chronische Symptome

der Encephalitis epidemica des Kindesalters, und wir können daher keinen einzigen akzeptieren. Wir teilen die Symptome in eine psychische und in eine somatische Gruppe, obwohl wir genau wissen, daß auch diese beiden Gruppen nicht voneinander ganz getrennt werden können, weil sich die eine mit der anderen verbindet.

Von den *psychischen Störungen* erwähnen wir an erster Stelle *die Schlafstörung*, einerseits weil die Erkenntnis dieser Symptomengruppe die Lawine ins Rollen brachte, andererseits weil dieses Symptom am häufigsten vorkommt und in seiner eigenartigen Form derart charakteristisch ist, daß *Hofstadt*, es überschätzend, der Meinung Ausdruck gibt, daß er Fälle, in denen Schlafstörung nicht auftritt, nicht mit Sicherheit für Encephalitis epidemica hält. Fälle von Schlafstörungen werden aus den verschiedensten Ländern mitgeteilt. *Pfaundler* lenkte die Aufmerksamkeit auf dieses Symptom, und rasch nacheinander erschienen diesbezügliche Mitteilungen in den verschiedensten Ländern. Bei uns finden wir in den Arbeiten *Moravcsiks*, *Sarbós*, *Büchlers* ähnliche Aufzeichnungen. *Hofstadt* fand unter 44 Fällen bei 39, bzw. unter 63 Fällen bei 60 die Schlafstörung. Die Schlafstörung meldet sich 1—9 Wochen nach dem Abklingen der akuten Symptome, ja in 3 Fällen, die *Marie* und *Levy* beobachteten, zeigte sie sich 18 Wochen nach dem Verschwinden der akuten Symptome. Die allerwichtigste Eigenartigkeit ist die Inversion, die Veränderung der Schlafform. Die Kinder legen sich vergebens früh nieder, sie können nicht einschlafen, sie verbringen die ganze Nacht in wachem Zustande, und erst in den Morgenstunden schlafen sie ein. Wenn nun die Kinder in der Morgendämmerung oder in den Morgenstunden einschlafen, schlafen sie bis Mittag oder bis in den späten Nachmittag, wobei ihr Schlaf ganz normal und tief ist. Mit der Schlafinversion geht regelmäßig die Verkürzung der Schlafdauer einher, so daß die Kinder nicht so viel schlafen, als es ihrem Alter entsprechend nötig wäre. *Rütimeyer* hält es für charakteristisch, daß der Intervall zwischen Wachsein und Schlaf unregelmäßige Schwankungen zeigt. Eine charakteristische Eigenart dieser nächtlichen Schlaflosigkeit ist ferner, daß sie fast ausnahmslos mit hochgradiger *motorischer Unruhe* und mit *spezifischen Zwangshandlungen* einhergeht. Die motorische Unruhe beginnt in dem Augenblick, wenn die Kinder abends ins Bett kommen. Sie legen sich vergebens spät abends nieder, ermüden sich umsonst tagsüber, sind nicht imstande einzuschlafen. Es treten sofort die Symptome der motorischen

Unruhe in den Vordergrund. Die Kinder werfen sich ruhelos hin und her, wälzen sich im Bett, verändern fortwährend ihre Lage, richten, zerren, reißen ihre Polster und Decken, ordnen immer wieder von neuem ihr Bett. Die einen sind wortkarg, die anderen dudeln, plauschen, spaßen, stören ihre kranken Kameraden, wecken sie auf, zerren sie aus den Betten, schimpfen, benehmen sich roh, streiten mit ihren Kameraden, machen Clown- oder Akrobatenkunststücke. Diese Aufzählung könnte ins Endlose fortgesetzt und variiert werden. *Stern* erwähnt, daß bei einzelnen kranken Kindern der Schlaflosigkeit und Unruhe immer hochgradige Furcht voranging; so bat einer seiner Kranken seinen Vater zuhause zu bleiben, da er glaubte, daß sich jemand unter dem Bette befinde. Wir müssen auch die Zwangshandlungen erwähnen, die bei einem und demselben Kranken in einer und derselben Form längere Zeit hindurch auftreten, und von denen einzelne, wie aus den Publikationen verschiedener Autoren hervorgeht und auch nach unseren eigenen Erfahrungen, sich mit Vorliebe melden. Bei einem großen Teil der Kranken beobachten wir hartnäckiges Nasenbohren, andere lassen eigenartige schnarrende Laute hören, blasen vor sich hin, als ob sie Bettfedern wegblasen würden, schlagen mit den Fingern in einer sonderbaren Weise Takt, saugen an ihren Fingern, spucken gern aus und beschmutzen alles. Das Bett der Kinder macht gegen Morgen den Eindruck, als ob es ein kleiner Kriegsschauplatz wäre, und als ob das Kind sich mit jemandem gerauft hätte. Das Bettzeug wird im Laufe einer einzigen Nacht so sehr verdrückt und beschmutzt, daß es fast täglich gewechselt werden muß. Die motorische Unruhe erschöpft die Kinder derart, daß der Schlaf, während des Tages, wenn er auch im allgemeinen tief und ganz ruhig ist, nicht die nötige Erquickung bietet. Die Kinder zeigen während der nächtlichen motorischen Unruhe entsprechende Orientierung, geben auf die Fragen eine verständige Antwort, wenn auch ihre Antworten kurz und bündig sind. Auf Ermahnungen, seien sie wohlwollend oder befehlend, drohend, beruhigen sie sich nur für kurze Zeit; sehr rasch meldet sich abermals die motorische Unruhe, die sie auf keine Weise endgültig niederkämpfen können, wie sie sich auch nicht zum Einschlafen zu zwingen vermögen. Das Kind empfindet auch selbst schwer die Schlaflosigkeit, die meisten klagen auch darüber und bitten inständig um ein Schlafmittel. Ihre Klagen sind nicht so übertrieben wie bei den Hysterikern; wir haben keinen Grund, an ihrer Aufrichtigkeit zu zweifeln. Sie nehmen aber auch die Schlaflosigkeit nicht so leicht wie die

Manischen; aber sie begnügen sich auch nicht mit so wenig Schlaf, bzw. rasten sie sich nicht in so kurzer Zeit aus wie diese. Die Encephalitis epidemica müssen wir auch von der chronischen Unruhe der choreatischen Form unterscheiden; denn auch die choreatische Unruhe steigert sich eventuell gegen Abend, aber sie ist nicht so an die Abend- und Nachtstunden gebunden. Auch die allgemeinen infektiösen Symptome sind bei den choreatischen Formen prägnanter und zeigen auch nähere Verwandtschaft zur Chorea. Auch das beeinflußt in keiner Weise die nächtliche Schlaflosigkeit der Kinder, ob ihr Schlafzimmer hell oder dunkel ist, ob sich jemand an der Seite der Kinder befindet oder nicht. Auch die Dauer des Tagesschlafes vermögen wir nicht dadurch zu verlängern, daß wir die Kinder isolieren, ihr Zimmer verfinstern oder in ihrer Umgebung vollständige Ruhe schaffen. Durch die Verkürzung der Zeitdauer des Schlafes und die motorische Unruhe nehmen die Kinder ab und erschöpfen sich körperlich, verlieren in kurzer Zeit 2—6 kg. Tagsüber, wenn sie nicht schlafen und wenn die Symptome der Charakterveränderung nicht aufgetreten sind, benehmen sie sich vollständig ruhig. Die Kinder erinnern sich an die Vorgänge in der Nacht zumeist ganz gut, die meisten schämen sich dessen, erklären aber, daß sie nichts dafür können; und, sobald sie sich abends zu Bett legen, beginnt wieder alles aufs neue. Das Kind vermag keinen Grund dafür anzugeben, warum es nicht schläft, und es finden sich vereinzelt kaum ein, zwei Kinder, die über irgendeinen Schmerz klagen; aber auch der Schmerz dieser Kinder ist im allgemeinen erträglich und tritt eher in der akuten Periode auf. Die Schlaflosigkeit in der Nacht können wir weder durch eine hydrotherapeutische oder medizinale, noch auch durch eine psychotherapeutische Behandlung entsprechend beeinflussen, während das Einschlafen und der Schlaf am Tage ganz spontan eintritt. Die verschiedenen Autoren rühmen das eine oder das andere Verfahren oder Medikament, das von mehr oder weniger Erfolg begleitet war und einen kürzeren oder längeren Schlaf zur Folge hatte. Wir schließen uns denen an, die behaupten, daß die Schlafstörung eventuell von selbst aufhört; wir sind aber nicht in der Lage, sie zu beeinflussen. Das Verfahren, das man gegen diese Schlafstörungen anwendet, ist das gleiche wie bei den sonstigen Agrypnien. Besonders erwähnenswert sind nur die Erfahrungen *Lusts*, der auf den Rat *Adams* Versuche mit Milchinjektionen machte und dabei beobachtete, daß, wenn eine Milcheinspritzung von 2 ccm mit Fieberreaktion einhergeht, das Kind dann 12 Stunden lang schläft; sobald aber die Wirkung der Milch

aufhört oder mit gleichzeitiger Dosierung von Antipyretika die fiebererregende Wirkung der Milch verhindert wird, konnte die Agrypnie nicht zum Schwinden gebracht werden. Wir konnten diesen Versuch nicht kontrollieren, und auch anderswo fanden wir nicht eine Bestätigung dieser Erfahrungen *Adams* und *Lusts*. *Findlay* und *Shiskin* erreichten mit subkutaner Einspritzung von sterilem Wasser ein Resultat und behoben für ein, zwei Tage die Schlaflosigkeit. Die Schlafstörungen ziehen sich oft durch Wochen und Monate lang hin und verschwinden auch spontan, melden sich eventuell später von neuem. Es ist zweifellos, daß wir sowohl die Schlafinversion als auch einen Teil der später zu erwähnenden Symptome, wie dies auch *Rutimeyer* und *Bogalski* hervorheben, hauptsächlich bei neuropathischen Kindern beobachten; aber mit Recht betont *Stern*, daß der neuropathische Typus keine unerläßliche Voraussetzung und Bedingung der Schlafstörungen ist. Die meisten Autoren verfechten die Anschauung, daß die Schlafstörung in positiven anatomischen Veränderungen begründet ist; nur stellen sie verschiedene Hypothesen auf, auf die wir später zu sprechen kommen. Im Rahmen der Encephalitis epidemica chronica hat man Schlafstörungen bisher hauptsächlich bei Kindern beobachtet, und zwar bei Kindern unter 15 Jahren; nach der neuesten Darstellung *Hofstadts* kommen diese Schlafstörungen bei Erwachsenen nur in 20 % der Fälle vor, dagegen beobachtete er sie unter 63 Kindern in 60 Fällen.

Die zweite typische psychische Symptomengruppe der chronischen Form der Encephalitis epidemica ist *die Charakteränderung*. Auch dieses Symptom, ebenso wie das erstere, wurde hauptsächlich bei Kindern unter 17 Jahren beobachtet. Es ist auffallend, daß die Charakteränderung bei Erwachsenen bzw. nach Beendigung der geistigen Reife kaum beobachtet wurde und auch da eher bei stark psychopathischen Individuen, bei denen sich die vor der Krankheit schon vorhandenen psychopathischen Erscheinungen greller gestalteten. Bei Erwachsenen, die an Encephalitis epidemica erkranken, kommen im allgemeinen ganz andere psychische Störungen vor. Die Charakteränderung ist ein Symptom der chronischen Form, die nach Abklingen der akuten Symptome unmittelbar oder nach mehreren Wochen scheinbarer Heilung auftritt. Die Änderung der Schlafform und die Charakteränderung kann auch zusammen beobachtet werden; aber in vielen Fällen kommt sie gesondert vor, oder die Charakteränderung tritt erst dann auf, wenn die Schlafstörung sich bessert oder ganz verschwunden ist. Die Charakteränderung

kann eine oberflächliche sein, die nur nach sorgsamer Beobachtung wahrgenommen wird, oder so auffallend, daß sie für jedermann bemerkbar wird. Bei der Charakteränderung fiel es den meisten Autoren auf, wie groß unter diesen Kindern die Zahl der neuropathischen ist. Gegenüber der mit der Schlafstörung einhergehenden motorischen Unruhe sind die Symptome der Charakteränderung nicht an die Nachtstunden gebunden, sondern melden sich hauptsächlich bei Tage, und in solchen Fällen, bei denen sie sich auch zur Nachtzeit zeigen, fallen sie bei Tage lebhafter ins Auge. Die Eltern und Lehrer führen darüber Klage, daß die bisher anständigen, gehorsamen, fleißigen, rührigen, gutmütigen Kinder sich plötzlich so sehr ändern, daß man sie nicht wieder erkennen kann. Die Kinder werden eigensinnig, widerspenstig, ungehorsam, reizbar, mischen sich in alles hinein, zeigen sich zudringlich, binden mit jedermann an, sind grob, roh, unanständig und widersätzlich. Die Kinder werden einer Kleinigkeit wegen von Wut befallen, so daß sie herumstoßen, schlagen, beißen, kratzen oder, wenn sie körperlich nicht stark genug sind, schimpfen und fluchen sie, verleumden ihre Umgebung, reißen sich oder anderen die Kleider vom Leibe, zerfetzen ihr Bettzeug. *Auden* berichtet von Zwangswanderungen, andere von Vagabundierungstrieb, was auch wir bei einem 12 jährigen Kind beobachtet haben. *Rund* erwähnt den Fall eines 10 jährigen Kindes, das gelegentlich eines Zornausbruches auf dem Balkon des zweiten Stockwerkes und auf der Traufrinne des Hauses umherlief. Die Zornausbrüche können so lebhaft sein, daß es unmöglich ist, die Kinder im Hause zu behalten; sie können nicht zur Schule gehen, die Kinderspitale sind gezwungen, sie in die Abteilung für Geisteskranke zu transportieren; ja, auch dort müssen sie nicht selten in der geschlossenen Abteilung gehalten werden. Die Wutausbrüche sind nicht ähnlich den Erregungszuständen der Manischen, auch nicht der Impulsivität der Epileptiker, noch auch den Ausbrüchen der Schwachsinnigen, sondern sie haben von allem etwas und sind noch am ehesten der Explosion der Psychopathiker ähnlich, nur daß bei unseren Kranken der Wutausbruch von längerer Dauer ist. *Kauders* spricht von moriaartigen Zuständen, *Kirschbaum* und andere von Moral-insanity-artigen Erkrankungen; aber alle geben zu, daß sie diesen Krankheitsbildern nicht völlig entsprechen, da die Charakteränderung bei der Encephalitis epidemica so sehr spezifisch ist, wie überhaupt alle die sonstigen Symptome dieser Krankheit. Von der eventuellen psychischen Unruhe der erwachsenen amyostatischen Kranken weicht dieses

Verhalten der Kinder in vielen Belangen ab. Die Unruhe der Erwachsenen geht nicht mit so auffälliger Charakteränderung einher, die Bewegungsimpulsivitäten sind eher monoton, langsam und verknüpfen sich kaum mit den Komponenten des Affekts, höchstens verzweifeln die Kranken wegen ihres Geschickes. Darüber, ob die Charakteränderung mit den Symptomen der Dementia einhergeht, weichen die Meinungen der Autoren sehr stark voneinander ab. Während einzelne — so *Hachez* — betonen, daß es ein wichtiges differentielles, diagnostisches Symptom ist, daß niemals geistiger Verfall auftritt, sind andere — *Hofstadt*, *Birkmann*, *Pecori*, *Rund*, *Hübner*, *Peterson*, *Spence* und *Kaufmann* — der Meinung, daß mit der Zeit die Symptome der Dementia in den Vordergrund treten können. Einzelne (*Camp*) berichten von einem stufenweisen geistigen Verfall. *Kirschbaum* hält es noch für eine offene Frage, ob wir (nach *Aschaffenburg*) von einer Dementia encephalitica sprechen können. *Hofstadt* sagt in einem neueren Vortrag, daß bei größeren Kindern die Geistesfähigkeit keinen Verfall aufweist, was nach ihm bei kleineren Kindern nicht mit Sicherheit behauptet werden kann. Zweifellos zeigt sich vereinzelt ausgesprochener Schwachsinn und auch Verblödung. Sicher ist, daß wir bei den Kranken einen spezifischen geistigen Torpor sehen, der, ähnlich der Langsamkeit und Gebundenheit der Bewegungen, in einer Langsamkeit und Gebundenheit des Denkens und der Geistestätigkeit sich äußert. Aus einem Falle *Kaufmanns* geht hervor, daß die Reaktionszeit unglaublich gewachsen ist, die psychischen Funktionen an sich nachgelassen haben, die sich dann später lösten. Bei oberflächlicher Beobachtung wirkt dieser geistige Torpor oft als Dementia; wenn wir aber für die Untersuchung des Kranken die erforderliche Geduld aufbringen, dann überzeugen wir uns in den meisten Fällen von seiner geistigen Integrität. Die Langsamkeit der geistigen Funktionen führte *Naville* dazu, das metenzephalische psychische Bild als *Bradyphrenie* — *Toretti* und *Piotrowski* als *Bradypsyche* — zu benennen im Gegensatz zur *Bradykinesis*. Die letztere bezeichnet die Langsamkeit der Bewegungen, die ersteren die Langsamkeit der geistigen Funktionen. Wir glauben nicht an die Notwendigkeit dieser Benennungen, die auch nicht zur Gänze die psychische Veränderung decken, die für die chronischen Formen der Encephalitis epidemica des Kindesalters bezeichnend ist. Zur Charakteränderung der Kinder gehört auch das rohe Scherzen, und vielleicht dieser Umstand hat *Kauders* veranlaßt, von einem moriatischen Zustand zu sprechen. Die Kinder witzeln über alles und über jeden, verhöhnen alles und

treiben über alles Spott. Ihr Witz und ihr Spott ist beißend, nicht so lieb wie bei den Manischen, weshalb sie sich auch viel mehr Unannehmlichkeiten verursachen und im allgemeinen sich mehr Feinde machen als die Manischen. Dazu kommt, daß die Beobachtungsfähigkeit der an Encephalitis epidemica erkrankten Kinder vielleicht genau so einwandfrei ist wie die der Manischen; aber ihre Assoziationsfähigkeit ist nicht so rasch und frisch, auch ihre Stimmung ist nicht so heiter, in ihrem Witzeln ist viel Herbheit. Die Stimmung der Kinder ist im allgemeinen stark labil, weder ihre Lustigkeit, noch ihre Traurigkeit ist anhaltend, und sie fallen leicht aus der einen in die andere. Häufig ist die euphorische Stimmung.

Ein spezifisches Symptom der Charakteränderung der Kinder ist der *Sammeltrieb*, dessen nur *Goldflam* in seiner Arbeit Erwähnung tut, obzwar wir ihn unter 15 Kranken in 11 Fällen beobachteten. Die Kinder sammeln alles, was ihnen unter die Hände kommt, verstecken alles so sehr, daß ihre Betten zu einem wahren Trödelmagazin werden, in dem wir von schmutzigen Papierfetzen angefangen bis zu den Fleischresten vom Mittag alles mögliche Zeug finden können. Die Gegenstände versteckten sie unter das Leintuch, die Kopfkissen, die Matratzen und Kopftafeln. Die Schuhe — die sie unter das Kopfkissen gelegt hatten — stopften sie mit Kleinigkeiten aller Art voll. Das Zeug sammelten die Kinder vom Boden auf, erbaten sie von ihren Kameraden oder nahmen es ihnen weg oder stahlen es sogar. Dieser Sammlungstrieb der Kinder weist viel Ähnlichkeit mit dem gleichen Sammlungstrieb der Greise auf, doch mit dem Unterschied, daß die Kinder sich dessen bewußt sind, daß sie unnützes Zeug sammelten, daß sich dieser Sammeltrieb niemals mit Diebstahlsgedanken assoziiert, und daß sie wissen, daß sie lächerliche Dinge treiben. Während die Greise darauf achten, man möge ihr verstecktes Zeug nicht finden, weil sie befürchten, daß man es ihnen wegnimmt, suchen die von Encephalitis epidemica befallenen Kinder die Entdeckung ihres Versteckes deshalb zu verhindern, weil sie vermuten, daß man sie auslacht. Ein gemeinsamer Zug bei beiden ist, daß, wenn man ihnen die versteckten Gegenstände wegnimmt, sie wieder von neuem zu sammeln beginnen. Dieser Sammeltrieb der von chronischer Encephalitis epidemica befallenen Kinder weicht vollständig ab von dem Sammeltrieb schwachsinniger Kinder. Bei dem Sammeltrieb der ersteren finden wir immer eine gewisse Planmäßigkeit, Zielbewußtsein, Schlauheit, und ihr Sammeln ist nie automatisch, ekelhaft und aus tierischem Instinkt

entsprungen, wie dies bei den schwachsinnigen Kindern der Fall ist. Den Sammeltrieb der Kinder haben wir ausnahmslos bei solchen Kranken beobachtet, die auch an Schlafinversion litten. Ob diese zwei Symptome zusammengehören oder nicht, konnten wir nicht entscheiden.

*Sinnestäuschungen* kommen in der chronischen Periode nur vereinzelt vor; wir sahen sie in keinem einzigen Falle, und auch andere Autoren, die nur über die chronische Periode berichten, tun ihrer keine Erwähnung. Einzelne (wie *Sarbó*, *Rosenda*, *Lojacona*) berichten von kleinen, flüchtigen Visionen, Halluzinationen, hauptsächlich in Verbindung mit der Schlaflosigkeit, im Rahmen der motorischen Unruhe; aber, wie es scheint, fällt ein Teil dieser Beobachtungen noch in die Endperiode der akuten Symptome. *Somogyi* erwähnt in der sich an unseren Vortrag knüpfenden Diskussion, daß auf der Klinik *Moravcsiks* in mehreren Fällen Halluzinationen hypnagogischen Charakters beobachtet wurden.

Auch *Wahnvorstellungen* konnten wir nicht beobachten, und auch in der Literatur fanden wir keine Aufzeichnungen nach dieser Richtung. *Kaufmann* erwähnt aber, daß sie bei einem Kranken, von dem wir schon bei den Symptomen der Dementia Erwähnung machten, im späteren Verlauf der Krankheit paranoide Beziehungen und Vergiftungswahnvorstellungen aufgetreten sind. Damals trat an Stelle des sonst akinetischen Zustandes Hyperkinese auf.

Öfters ändert sich auch das Sprechen der Kinder. Wir denken jetzt nicht an die Sprachstörung, die bei amyostatischen Kranken im allgemeinen auftritt, und welche Störung bei Kindern wie bei Erwachsenen einen gleichen Typus aufweist, sondern an jene Art von Sprachstörung, die wir bei den chronischen Formen der Encephalitis epidemica nur im Kindesalter sehen, und die ein spezifisches Gemisch der Sprachstörung der manischen und schizophrenischen Kranken ist. Mit der motorischen Unruhe und der gehobenen Stimmung der Kranken tritt zeitweilig spezifische Logorrhea-Verbigeration auf, wobei die kranken Kinder scheinbar unverständlich sprechen, murmeln, alle möglichen Worte verschlucken, ohne aber in den Wortsalat der Schizophrenen herabzusinken; aber sie geistreicheln auch nicht so, wie es die Manischen zu tun pflegen. Ein andermal sind die Kinder wortkarg und antworten nur in gebrochenen Sätzen; ihre Satzverbindung ist locker, aber auch da verraten sie keinen Schwachsinn. *Hofstadt* charakterisiert die Sprachstörung folgendermaßen:

Das Sprechen des Kindes ist anfangs monoton, langsam, gut verständlich, dann wird es immer schneller, verschluckt die Worte, schließlich verliert es sich in einem unverständlichen Gemurmel, aus dem nur einige Worte herausklingen. Skandieren oder inartikulierte Sprachstörung wurde nicht beobachtet. *Lange* publiziert den Fall eines Kindes, das nur dann zu sprechen vermochte, wenn es im Zimmer herumlief — dann war auch seine Sprache fließend —, sonst aber nicht; deshalb lief es später, wenn es sprechen wollte, im Krankensaal herum.

In manchen Fällen ändert sich die Sexualität des Kindes, und es ist eine Begleiterscheinung der Charakteränderung, daß die Kinder schamloser werden und zum Erotismus, zur Onanie und Masturbation neigen. *Stern* erwähnt den interessanten Fall eines 12 jährigen Kindes, bei dem als chronisches Symptom der Encephalitis epidemica sich eine Pubertas praecox entwickelte. Die Geschlechtsteile wurden plötzlich groß, Schnurrbart und Körperbehaarung kam zum Vorschein, der Adamsapfel wurde stark, zeitweise zeigten sich Pollutionen und Erektionen, der Penis war 10—12 cm lang, beide Hoden waren haselnußgroß. *Leahy* und *Sand* berichten über 2 Kinder, bei denen sich als chronisches Symptom der Encephalitis epidemica sexuelle Frühreife mit hochgradiger sexueller Erregung zeigte.

Bei der Aufzählung der psychischen Störungen erwähnen wir schließlich, daß die Charakteränderung vereinzelt so schwere Formen annehmen kann, daß das Kind sich zu kriminellen Handlungen hinreißen läßt. Unter unseren Fällen entwickelte sich die Charakteränderung nur bei einem Kranken in einem solchen Grade, daß sie zur Kriminalität führte; aber in der Literatur beschäftigen sich viele mit dieser Frage und betonen (wie bei uns *Kluge*), daß man sich mit der Unterbringung und kriminellen Beurteilung dieser Kinder beschäftigen müsse. *Briaud* erwähnt, daß ein 12 jähriges Mädchen so böswillig wurde, daß es sich selbst Verletzungen zufügte, um dann behaupten zu können, die Eltern täten ihr ein Leid an, und falsche Beschuldigungen gegen sie zu erheben. *Lojacona* erwähnt ein 15 jähriges Kind, das seinen jüngeren Bruder peinigte. Wir konnten bei einem 16 jährigen Knaben mit Charakteränderung, Lügenhaftigkeit, Onanie gepaarte Neigung zum Stehlen beobachten. Der Kranke kam tagtäglich mit immer anderen fremden Gegenständen nach Hause, über deren Ursprung er keine Aufklärung zu geben vermochte. Einmal stahl er aus einer Verkaufsbude eine Handvoll Zucker, weshalb er zur Polizei gebracht wurde. Ein andermal ohrfeigte

er eine Straßendirne, weshalb er gleichfalls Unannehmlichkeiten mit der Polizei hatte. Aus dem Spital flüchtete er am Nachmittag des Tages seiner Aufnahme, weil er unbedingt zu einem Fußballmatch gehen wollte. Trotz alledem glauben wir, daß die Dinge im allgemeinen nicht so gefährlich sind — die Charakteränderung der Kinder ist nur sehr selten von solch schweren Folgen begleitet.

Wir haben bisher zum größten Teil die wichtigsten psychischen Störungen erschöpft und gehen nunmehr zu den *somatischen* Symptomen über. Hierbei müssen wir wieder nur hervorheben, daß wir diese Symptome nicht ganz von den psychischen trennen können, da die einen sich mit den anderen verknüpfen.

Von den somatischen Symptomen wollen wir uns in erster Reihe mit den *amyostatischen, Parkinsonschen* Symptomen beschäftigen, wobei wir natürlich nur auf jene Erscheinungen zu sprechen kommen, in denen das amyostatische Symptom bei Kindern von dem amyostatischen, Parkinsonschen Symptom bei Erwachsenen abweicht. Bei den chronischen Formen der Encephalitis epidemica im Kindesalter ist der Parkinsonismus viel seltener als bei den Erwachsenen, und auch in jenen Fällen, wo er sich zeigt, ist er regelmäßig mit irgendeiner psychischen Störung kombiniert. Die Starrheit pflegt nicht so hochgradig zu sein und zeigt sich oft eher in einer fixativen Starrheit, ist ein wenig der katatonischen Haltung ähnlich, in der sie längere Zeit verbleibt. Die Haltung und der Gang gleichen schon eher denen bei Erwachsenen, obzwar sich bei Kindern oft mit der Parkinsonschen Starrheit hemiparetische Gehstörungen mischen. Der Gang ist weder schwankend noch ataktisch oder auch spastisch. Während das Gehen den Kindern schwer fällt, gelingt ihnen das Laufen bedeutend leichter. Ein auffallendes und nur bei Kindern beobachtetes Symptom ist das Zusammenkauern, welches Symptom die Kolleginnen *Kaufmann* und *Krausz* im Budapester Verein der Nervenärzte demonstrierten, und das *Hofstadt* folgendermaßen charakterisiert: Wenn wir das Kind aufstellen, so kauert es sich langsam immer mehr zusammen, wie sich die Klinge eines Messers schließt, und am Ende beugt sich der Oberkörper bogenförmig, krümmt sich und berührt auch eventuell den Boden. Richten wir das Kind wieder auf, so beginnt nach einer kurzen Spanne das Zusammenkauern wieder. Die beim Gehen und Stehen sich zeigenden verschiedenen Pulsionen und die Sarbósche Hyptokinesis äußern sich bei Kindern im gleicher Weise wie bei Erwachsenen. Es ist auffallend, wie oft wir sowohl in unseren Fällen wie auch in der Literatur veröffentlichten Fällen außer den extrapyramidalen

Symptomen auf pyramidale Symptome treffen. Die pyramidalen Symptome sind einerseits nur rudimentär, und bald kann das eine, bald das andere Symptom angetroffen werden, andererseits sind sie in den meisten Fällen nicht ständig und nicht ganz ausgesprochen. Mehrere berichten von myelitischen Formen. Auch wir sahen ein 6 jähriges Kind, bei dem sich einige Wochen nach dem Abklingen der akuten Periode der Encephalitis epidemica neben Schlafinversion, Charakteränderung, Sammeltrieb und vasomotorischen Symptomen das Bild einer in der Gegend des lumbalen Segmentes lokalisierbaren Myelitis transversa zeigte. In den Parkinsonschen Fällen bei Kindern treten die vagotonischen Symptome lebhafter in den Vordergrund. Wir sahen fast bei allen unseren Fällen vasomotorische Veränderungen, Dermographismus, feuchte, nasse Hände, gleichermaßen in den Fällen *Langs* und in den Kinderfällen *Sarbós*. Einzelne Autoren, wie *Laiguel-Lavastine*, *Kauders* u. a., erwähnen verschiedene Ticks, die aber nicht nur bei Kindern vorkommen, nur bei Kindern häufiger sind. *Wollner* und *Goldflam* beschreiben bei Kindern einen spasmotischen Zustand. Die Kinder lagen bei horizontaler Rückenlage vollständig starr; in den Muskeln war Tetanusstarrheit zu beobachten, demzufolge sie zu aktiven Bewegungen unfähig waren, auch bei passivem Bewegen löste sich die Tetanusstarre nicht. Bei einer gewissen Haltung gelang es, den spasmotischen Zustand zu mildern oder ganz zu sistieren. So in den Fällen *Goldflams* bei aktiven oder passiven Beugungen der Hüfte und des Kniegelenks; die Kinder lagen meistens instinktmäßig auf der Seite mit zusammengezogenen Füßen oder auf dem Bauch. In einem Falle *Wollners* hörte die Tetanusstarre auf, sobald das Kind in eine solche Lage kam, daß der Kopf, sei es aktiv oder passiv, nach rückwärts fiel; wenn aber der Kopf zur Seite gedreht wurde, da nahm der Spasmus auf der entgegengesetzten Seite ab, steigerte sich dagegen auf der gleichen Seite. *Goodhart* sah bei einem 7 jährigen Kind eine Starre, bei der sich zu nach links gerichtetem Spasmus des Kopfes eine Blickwendung nach der gleichen Seite gesellte.

*Thomas* berichtet über zwei Kinder, bei denen rhythmische Muskelkonvulsionen auftraten; bei dem einen im Kopfnicker, bei dem anderen im linken Mundwinkel. Im letzteren Fall deckte sich der Rhythmus der Konvulsionen durch längere Zeit vollständig mit der Pulsation der Art. temporalis. Die rhythmischen Konvulsionen zeigten sich stärker zur Zeit des Schlafes, obzwar der Schlaf beider Kinder ein tiefer war und keinerlei Unregelmäßigkeiten zeigte. *Babinszki* erwähnt den Fall eines jungen

Mädchens, bei dem nach Encephalitis epidemica in Verbindung mit Parkinsonismus im unteren Zweig des linken Facialis und in den rechten Armmuskeln, besonders im Deltoideus Spasmen auftraten. Die Zahl der rhythmischen Muskelkonvulsionen ist sehr verschieden, im Durchschnitt pro Minute 60—96. *Stern* zählte in einem Fall 280 Muskelkonvulsionen in der Minute. Die Konvulsionen sind aber nicht in allen Fällen rhythmisch, manchmal nehmen sie einen unregelmäßigen Typus an.

Mehrere (*Cruche*, *Stern*, *Sarbó*) berichten von epileptiformen, petitmalartigen, Jacksonschen Anfällen, die eine Zeit bestehen, so daß in manchen Fällen die Diagnose auf Tumor gestellt wurde. Auch wir sahen ein 16jähriges Mädchen, das bei typischen Symptomen der Amyostasis zeitweise rechtsseitige jacksonartige krampfhafte Anfälle hatte, die einige Augenblicke dauerten. Während der Anfälle verlor es nicht das Bewußtsein. Auch wir schwankten eine Zeitlang, ob nicht ein Tumor cerebri vorhanden sei; aber die weitere Untersuchung schloß diese Annahme aus.

Ein interessantes Symptom der chronischen Form bei Kindern ist die *Atmungsstörung*, mit der sich besonders *Pierre Marie*, *Goldflam*, *Francioni* und *Parker* beschäftigen. Auch *Stern* erwähnt Atmungsstörungen; doch es geht nicht klar hervor, ob seine Kranken Erwachsene oder Kinder waren. Vereinzelt und nebenbei erwähnen auch andere dieses Symptom, und auch wir konnten es bei mehreren unserer Kranken beobachten. Die Atmungsstörungen melden sich, gleich der motorischen Unruhe, in den meisten Fällen während der Nachtstunden, tagsüber pausieren sie oder nehmen stark ab. Die Autoren heben in erster Reihe hervor, daß die Atmungsstörungen besonders bei jungen Indivuduen vorkommen, in erster Reihe bei Kindern. In den Fällen von *Marie* und seinen Schülern variierte das Alter der Kinder zwischen 6 und 14 Jahren, und nur ein Individuum war 20 Jahre alt. Gleichermaßen war in den Fällen *Parkers* nur ein Kranker 20, die übrigen 7 aber 2—14 Jahre alt. *Pierre Marie* und Genossen (*Binét* und *Levy*) unterscheiden drei Formen der Atmungsstörung, die wohl nicht alle Formen erschöpfen; aber da diese Klassifizierung dennoch mehr oder minder richtig ist, halten wir uns daran.

Die erste Gruppe bilden die eigentlichen Atmungsstörungen. Die Kinder überfällt hauptsächlich in den Nachtstunden anfallartig quälende Tachypolypnöe, Hyperpnöe (nach *Happ* und *Mason*), die mit unangenehmem Erstickungs- und Druckgefühl einhergeht. In den Fällen von *Francioni*, *Roubinovitsch* und *Baruk* wechselten apnöeische und polypnöeische Anfälle ab.

Während der Zeit der Apnöe nimmt der Kranke alle Atmungshilfsmuskeln in Anspruch, die Halsadern schwellen an, der Herzschlag setzt aus, Bindehaut- und Nasenblutungen treten auf. Dem apnöeischen Anfall folgt nach kurzer Zeit Polypnöe. *Marie* und *Levy* sahen nur in einem Falle von Torsiospasmus einen bradypnöeischen und apnöeischen Anfall. Während der Polypnöe wurden auch 48—80 Atmungen in der Minute gezählt. Die Dauer der Anfälle beträgt nach *Marie* meistens weniger als eine Stunde, der Anfall kann aber eventuell auch die ganze Nacht hindurch andauern und sogar in ständige Polypnöe übergehen. In dem letzteren Fall zeigen sich auch manchmal kardiovaskuläre Symptome, der Puls wird klein und unregelmäßig, der Blutdruck vermindert sich, Zyanose tritt auf, die Gliedmaßen erkalten. Nach *Marie* und *Levy* ist die dauernde Polypnöe nicht ähnlich der paroxysmalen Atmungsstörung. Die Atmungskurve der dauernden Polypnöe wird in regelmäßigen oder unregelmäßigen Intervallen von einem Seufzer oder einer Atempause unterbrochen. *Goldflam* erwähnt, daß bei einzelnen die Atmungsstörungen eine groteske Form annehmen, bei anderen ist das Bild so erschreckend, daß bei einem Kranken *Goldflams* der Vater des Patienten, der selbst Arzt war, die Bemerkung machte, daß die Atmung seines Kindes wie die eines gejagten Hundes sei. *Marie* hebt hervor, daß durch Ablenkung der Aufmerksamkeit es gelingt, den Anfall übergangsweise zum Stillstand zu bringen, wie er auch durch Energie für einige Minuten bewußt unterdrückt werden kann.

Eine andere Form der Atmungsstörung ist die keuchhustenartige spastische Atmung, wie sie auch *Rund* beschreibt. Die Patienten bekommen die Keuchhustenanfälle hauptsächlich nachts, und nur vereinzelt treten sie am Tage auf. Die Anfälle nehmen einen derartig beängstigenden Charakter an, daß sie schon von weitem hörbar sind. Die Anfälle werden nicht nur für den Kranken, sondern noch mehr für seine Umgebung unerträglich. Diese Anfälle dauern entweder längere Zeit ständig an, häufen sich oder melden sich nur zeitweise in einzelnen Hustenanfällen, und zwar hauptsächlich in den Abendstunden. Bei einem Fall *Maries* gingen die Keuchhustenanfälle in polypnöeische Anfälle über.

Die dritte Form der Atmungsstörung ist der *Atmungstic*, bei dem die Kranken den Atmungsakt mit spezifischen Zwangsbewegungen begleiten, deren Ursache, wie *Goldflam* und andere glauben, in Parästhesien der Nase und des Rachens zu finden ist. Die Kinder bohren fortwährend in der Nase, weil sie zu fühlen glauben, ihre Nase sei verstopft und sie kämen nicht zu Atem.

Ein andermal blasen sie laut durch Nase und Mund, als ob sie aus ihrer Nase oder ihrem Mund irgendeinen fremden Gegenstand entfernen wollten. Manchmal zeigen sich in den Atmungsmuskeln ein erschreckendes und groteskes Bild bietende tickartige Konvulsionen, oder die Atmung wird schnaubend, schnarchend. Der Atmungstick tritt nach *Marie* entweder ständig oder anfallartig auf, welche sich manchmal in der Form bis zur Erschöpfung sich steigernder Krisen melden. Die Ticks sind regelmäßig von psychischen Defekten oder psychomotorischer Erregung begleitet.

*Bernard Etienne* unterscheidet 8 Formen der Atmungsstörung bei der Encephalitis epidemica. 1. Störung der Erweiterung des Brustkorbes, starre Unbeweglichkeit, 2. Tachypnöe, 3. Respirationspausen, als ob man zu atmen vergessen würde, 4. von vasomotorischen Störungen begleitete Dyspnöe, mit nächtlichen Krisen, 5. die Änderung des Atmungstypus (die Zeitdauer der Ein- und Ausatmung ändert sich), 6. Tachypnöe verbunden mit myoklonitschen Konvulsionen, 7. anfallartiges, von lautem Seufzen begleitetes, tiefes Ein- und Ausatmen, 8. Respirationstick (hauptsächlich bei Kindern beobachtet).

*Marie* und seine Schüler halten die erste und zweite Gruppe der Atmungsstörungen organischen Ursprungs; bei den tickartigen Atmungsstörungen vermögen sie nicht zu entscheiden, ob sie organischen oder funktionellen Ursprungs sind. *Hofstadt* hält die Atmungsstörungen eher für psychische Störungen. *Parker* hebt hervor, daß die Atmungsstörungen regelmäßig mit Charakteränderung einhergehen. *Francioni* ist der Meinung, daß die Atmungsstörung in seinem Fall vagotonischen Ursprungs war. Im Falle *Francionis* wirkte Skopolamin auf die Anfälle provozierend, Atropin und Adrenalin verminderten sie vorübergehend. *Bernard* erklärt die Atmungsstörungen teils aus der Störung des bulbären „Atmungsmechanismus", teils aus der Rigidität der Atmungsmuskeln oder aus der gemeinsamen Einwirkung beider. Aus unseren eigenen Fällen, die sich am ehesten in die zweite und dritte Gruppe der Klassifikation *Maries* einreihen lassen, haben wir die Überzeugung geschöpft, daß die Grundlage der Atmungsstörung eine organische Veränderung ist, zu der sich funktionelle Superpositionen gesellen.

Zur chronischen Form der Encephalitis epidemica gehören die *adiposogenitalen* Veränderungen, die wir selbst nicht beobachteten; aus den Daten der Literatur glauben wir dennoch annehmen zu können, daß diese Symptomgruppe sich eher bei Kranken unter 20 Jahren, als bei solchen über 20 meldet. Von

hierhergehörigen adiposogenitalen Veränderungen machen u. a. *Hofstadt*, *Stiefler*, *Feudel*, *Live*, *Büchler* Erwähnung. *Stiefler* erwähnt den Fall eines 13 jährigen Mädchens, bei dem eine scheinbare Heilung eintrat; aber ein halbes Jahr nach dem Abklingen der akuten Symptome traten Polyurie (Tagesquantum 5—6 Liter), Polydipsie, Haarausfall, Adipositát auf (in einem Jahre 21,3 kg). Der Augenhintergrund und der Röntgenbefund zeigten keinerlei Abweichung. *Hofstadt* berichtet über 2 Fälle, in denen er adiposogenitale Komplexe beobachtete, in dem einen Fall in Verbindung mit Hypo-, in dem anderen mit Hypergenitalismus. Die Symptome tauchten geraume Zeit nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen auf. *Hofstadt* äußert sich vorsichtig über den Zusammenhang adiposogenitaler Komplexe mit der Encephalitis epidemica. *Kauders* und *Mayer* berichten über je einen Kranken, bei dem sich ein Dystrophia-adiposa-Typus entwickelte; einen gleichen Fall erwähnt auch *Nobecourt*. *Büchler* publiziert die Fälle eines 16-jährigen Knabens und eines 12 jährigen Mädchens. Bei dem ersteren charakterisierte neben sonstigen Symptomen femininer Typus, Infantilismus, Verfettung, Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, mangelhafter Haarwuchs diese Symptomengruppe. Bei dem zweiten Kranken trat Polydipsie, Polyurie auf, er trank täglich 30 l Wasser und urinierte ebensoviel, blieb in seiner Entwicklung zurück, seine Haut war trocken, schuppig. *Beriel* spricht bei einem seiner Patienten von einer an Adiposo-genitalis erinnernden Fettigkeit. *Martha Bardach* erwähnt einen Säugling, in dessen Urin reichlich Zucker vorhanden war. Die adiposogenitalen Symptome traten in der Regel mit anderen Symptomen zusammen auf, bald mit Schlafinversion, bald mit Charakteränderung, bald mit Parkinsonschen Erscheinungen. Die adiposogenitalen Symptome sind medikamentös nicht zu beeinflussen, und auch darüber fanden wir keine Aufzeichnung, ob eine wesentliche, spontane Besserung vorkommt. *Büchler* konnte durch Myrioninjektionen und Röntgenbehandlung vorübergehend irgendeine Besserung erzielen; aber der Kranke wurde rasch rezidiv, wie dies bei den chronischen Formen der Encephalitis epidemica allgemein, auch bei sonstigen Symptomen zu beobachten ist. Vielleicht gehört auch der Fall einer Pubertas praecox hierher, den *Stern* erwähnt, und über den wir schon im Rahmen der psychischen Störungen berichteten.

Hier erwähnen wir noch den lipodystrophischen Fall *Sarbós*. Das 16 jährige Mädchen erkrankte im Februar 1920 an typischer Encephalitis epidemica, die in chronische Form überging. Außer

sonstigen Symptomen fällt auf, daß Gesicht, Oberkörper, Brustkorb der Kranken stark abmagerten, während die Hüfte, die Schenkelmuskulatur sich sehr verstärkte und sich in beiden Hüftgegenden Fettpolster bildeten.

Ein Symptom der chronischen Form der Encephalitis epidemica im Kindesalter ist die *Enuresis*. Neben *Sarbó*, *Rütimeyer*, *Kund*, *Büchler* u. a. konnten auch wir Enuresis beobachten, die sich hauptsächlich in ihrer *nokturnen* Form zeigte und nur in ein, zwei Fällen diurnen Typus aufwies. Aus unseren eigenen Fällen und aus der Literatur scheint hervorzugehen, daß die Enuresis eher oder sozusagen nur bei Kindern vorkommt. Die an Enuresis erkrankten Kinder waren auch beinahe ausnahmslos neuropathisch. *Sarbó* gelang es, bei einem 9 jährigen Kind durch Lumbalpunktion die Enuresis einzustellen. Auch in den Fällen von Enuresis kann nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob sie von Faktoren organischer oder funktioneller Natur verursacht wird. Wir meinen, daß auch in den Fällen von Enuresis, wie bei den meisten enzephalitischen Symptomen, beide Faktoren zusammen eine Rolle spielen.

Schließlich müssen wir den dritten Typus *Hofstadts* erwähnen, den er chronischen *choreatischen, choreoathetotischen Typus* nennt. Soweit wir in der Literatur nachforschen konnten, finden wir nur vereinzelt ähnliche Symptome erwähnt, die sich aber nicht ausschließlich auf Kinder beziehen. *Hofstadt* erwähnt nur 3 Fälle, von denen er den dritten nicht mit Sicherheit als hierhergehörig hält. Bei den zwei sicheren Fällen traten einige Wochen nach dem Abklingen der akuten Symptome unwillkürliche Bewegungsstörungen auf, die im einen Falle choreoformen, in dem anderen teils choreoformen, teils athetotischen Charakter annahmen. Der Zustand der Kranken änderte sich auch nach sechsmonatiger Behandlung nicht. Arsentherapie erzielte kein Resultat. Polyarthritische Symptome oder Herzkomplikationen traten nicht auf. Die Kranken waren fieberfrei. *Marie* und *Levy* berichten, daß die banale Chorea der akuten Symptome nach einer gewissen Zeit aufhört und nur die seltene Form der rhythmischen Chorea als dauerndes Symptom 1—1½ Jahre vorhanden bleibt, ein andermal zeigt sich das Bild der „Chorea salutante". Athetosische Form sah auch *Economo* in einem Fall, bei dem die Athetosis als dauerndes Symptom auftrat. Ob dieser Typus wirklich eine besondere Form der Encephalitis epidemica chronica darstellt, können wir nicht entscheiden; aber seine Erwähnung hielten wir

für notwendig. Es ist wahrscheinlich, daß er in den Rahmen der amyostatischen, extrapyramidalen Symptomengruppe gehört.

Das Verhalten des Liquors müssen wir noch kurz erwähnen. Leider haben wir im allgemeinen nur wenig Daten über das Verhalten des Liquors bei den chronischen Formen der Encephalitis epidemica, und auch diese wenigen Daten widersprechen einander. *Stern* scheint mit Recht zu behaupten, daß wir in den chronischen Fällen mit den jetzt üblichen Liquoruntersuchungen nicht zum Ziele kommen — sie weisen keinerlei Typus auf. Vielleicht führen weitere Untersuchungen zu besseren Resultaten. In 23 Fällen *Findlays* und *Shiskins*, wie auch nach den Untersuchungen anderer war der Liquor immer wasserklar. *Heß*, *Stern*, *Büchler* heben hervor, daß sie in einzelnen chronischen Fällen eine spezifische Alterationsform fanden, die darin bestand, daß bei positiver Globulinreaktion die Pleozytosis fehlte. Der vereinzelt vorkommenden positiven Wassermann-Reaktion wird keine Bedeutung beigemessen. *Hartmann* fand in einzelnen Fällen großen Liquordruck (200—380 cmm $H_2O$), was aber andere keineswegs bestätigen, da zweifellos bei den chronischen Formen die Lumbalpunktion vereinzelt von schädlicher Wirkung begleitet ist. Die Zunahme des Globulins kann auch 6 Monate nach dem Abklingen der akuten Symptome andauern, aber *Barré* und *Reiß* machten die Erfahrung, daß es regelmäßig nach dem achten Monat verschwindet. Auch der Zuckergehalt des Liquors vergrößerte sich. Während der Zuckergehalt des normalen Liquors zwischen 0,03 und 0,05 % variiert, beträgt er bei Encephalitis epidemica 0,06—0,12 %. *Eskuchen* hält für die Encephalitis epidemica charakteristisch: die Pleozytosis, Vermehrung des Globulins, luetische Goldsolkurve und Hyperglykosis.

Ebenso wenige Daten besitzen wir darüber, welche Eigentümlichkeiten das Blut in den chronischen Fällen von Encephalitis epidemica aufweist. Sehr oft vermehrte sich die Zahl der Leukozyten, die auch eine Vermehrung bis 18 000 aufwies; die Durchschnittsziffer beträgt 8000—10 000. Nur vereinzelt fand man Leukopenie. Es ist auffallend, daß die Zahl der Leukozyten nicht nur bei verschiedenen Kranken, sondern auch bei demselben Patienten innerhalb kurzer Zeit eine große Schwankung aufweist; ihre Zahl variierte in einzelnen Fällen zwischen 8000 und 13 600. Wie es scheint, besteht kein enger Parallelismus zwischen der Schwere der Erkrankung und der Zahl der Leukozyten. Die Verteilung der einzelnen Zellenarten ist auffallend variabel. Häufig, aber nicht regelmäßig, ist absolute Lymphozytosis; aber wir begegnen auch

relativer Lymphopenie. Die Zahl der Eosinophilien vermehrte sich in einzelnen Fällen, manchmal nahm sie aber ab. Die Blutveränderungen bei der chronischen Form lassen sich nicht allein aus den lokalen Hirnläsionen erklären. Man muß auch daran denken, ob diese Blutveränderungen nicht im Zusammenhang stehen mit den Organen des endokrinen Apparats, sei es unmittelbar, sei es durch Vermittlung des Nervensystems. Diese Frage kann erst durch weitere Untersuchungen entschieden werden.

Bezüglich der chronischen Fälle der Encephalitis epidemica besitzen wir nur wenige *pathologisch-anatomische Befunde*, über Kinderfälle aber finden wir kaum Daten (oder zum mindesten entziehen sich die einschlägigen Publikationen unserer Kenntnis). Weiteren Untersuchungen wird die Aufgabe zufallen, die histologischen Daten zu sammeln. Aus den wenigen uns zur Verfügung stehenden Daten aber ergibt sich, daß wir noch in Fällen von zweijähriger Krankheit ausgesprochen akute Veränderungen finden können (*Achard* et *Pois*, *Baló*, *Stern*, *Levy*). Weiters, daß wir in Fällen von längerer Dauer der Erkrankung in ausgebreiteten Hirngebieten schwere Schädigungen finden können, was kaum auf die Gutartigkeit der Erkrankung hinweist. *Siegmund* beschreibt nekrotische Knoten und fettartig degenerierte Zellen. *Economo* schildert eine Zerstörung weitausgedehnter Hirngebiete, wo die Hirnsubstanz zugrunde gegangen ist und das Gehirngewebe zum Teil durch überwucherndes, zum Teil nicht wucherndes Gliagewebe, stellenweise mit vielen Fettzellen ersetzt wird. Die Veränderung weist nicht auf Nekrose hin. Nach den Daten *Groß*' gehen die Gehirnsubstanz und die Nervenfasern zugrunde. *Siegmund*, *Achard* und *Fois* beschreiben narbige Gliaknoten. Nach *Reichelt* weist die Encephalitis epidemica diffuse defensive Entzündungsformen auf, wo nicht nur der vaskuläre Apparat, sondern das Schutzgewebe und wahrscheinlich auch die Ganglionzellen erkranken [1]). *Levy* fand bei seinen Fällen eine auf das ganze Hirngebiet sich erstreckende diffuse Veränderung, Atrophie der Gehirnsubstanz, die am auffälligsten im Striatum zu konstatieren war. Die Gehirnventrikel zeigten eine Erweiterung. Im allgemeinen weisen die Veränderungen der Gewebe bei der sich verschleppenden

---

[1]) *Baló* sah in chronischen Fällen Schwund der Gyren, Erweiterung der Gehirnventrikel, in der Gegend der Stammganglien dunklere Färbung. Die Arterienwände verdichten sich, hauptsächlich die Zellen der Adventizien gingen in Wucherung über, in den Arterienwänden wurden vereinzelt Fettkörnchen und mit Pigment gefüllte Zellen sichtbar.

chronischen Encephalitis epidemica in vielen Beziehungen Ähnlichkeiten mit den Hirnveränderungen der Senilitas praecox auf.

Wir müssen noch des Loses jener Kinder gedenken, deren Mütter während ihrer Schwangerschaft an Encephalitis epidemica erkrankt waren. Mit dem Geschick der Mutter beschäftigen wir uns nur nebenbei, denn dieses interessante Problem gehört nicht in den Rahmen unserer Arbeit. Aus den Daten der Literatur geht hervor — und das ist nur natürlich —, daß sich die Encephalitis epidemica in jeder Periode der Schwangerschaft melden kann. Die meisten Autoren sind darin einig, daß die Schwangerschaft die auch sonst nicht günstige Prognose der Encephalitis epidemica erschwert, und daß schwangere Frauen mehr zu dieser Krankheit neigen (*Rindfleisch*). Die Encephalitis epidemica führt nach *Bompiani* und anderen kaum zu Aborten, höchstens unmittelbar vor dem Tod der Mutter (ein Fall *Achards*), aber Frühgeburten kommen wiederholt vor. Mehrere (*Trapl*, *Marinesco*, *Hofer*) nahmen einen Kaiserschnitt vor, um die Schwangerschaft zu beenden und wenigstens die Mutter oder das Kind zu retten. Einzelne (wie *Dimitz*, *Fino*, *Strusberg*) empfehlen den Abortus; im allgemeinen aber hat sich die Auffassung herausgebildet, daß kein Grund zur Unterbrechung der Schwangerschaft vorliege, denn die Krankheit geht auf alle Fälle ihren eigenen Weg, ja jene Fälle zeigen eine günstigere Prognose, in denen sich die Geburt auf die Zeit der Rekonvaleszenz hinausschiebt (*Trapl*).

Sehr viele (*Harris*, *Mercier*, *Jorge*, *Levaditi* u. a.) betonen die Wahrscheinlichkeit der plazentären Infektion, und tatsächlich fand man bei der Sektion im Gehirn mehrerer Föten darauf hinweisende Veränderungen (*Marinesco*, *Kononowa*, *Harbitz* u. a.). Ein Teil der Säuglinge zeigte das typische Bild der Encephalitis epidemica, und zwar in manchen Fällen dieselbe Form wie bei der Mutter (*Bompiani*, *Torger*, *Novaesa*, *Soasa*, *Santi*, *Mercier*). Andere aber konnten keine plazentäre Infektion beobachten (*Achard*, *Bacialli*); der Fötus, sogar die Plazenta war vollständig gesund. In Fällen, die *Guillain* und *Gardin*, *Bompiani*, *Bacialli*, *Achard*, *Netter* und *Fino* beobachteten, brachten an Encephalitis epidemica erkrankte Mütter gesunde Kinder zur Welt. Bis jetzt fanden wir jedoch nirgends Aufzeichnungen darüber, wie sich diese Kinder entwickeln. Wir beobachteten vier an Encephalitis epidemica erkrankte schwangere Frauen, die einige Wochen später gesunde Kinder zur Welt brachten. Von diesen Müttern starb eine an einem neuerlichen Rezidiv einige Wochen nach der Entbindung. Zwei Frauen wiesen eine Erkrankung nach Art der Paralysis

agitans auf, und bei der vierten sahen wir eine der Sclerosis multiplex ähnliche Erkrankung. Die vier Kinder sind heute vierjährig und entwickeln sich sowohl physisch als auch geistig gut, zeigen nach keiner Richtung hin eine Abnormität. Demzufolge scheint es, daß die Möglichkeit einer plazentären Infektion wohl nicht abzuweisen ist, aber nicht unbedingt eintreten muß. Aufgabe späterer Untersuchungen (wenn sie überhaupt möglich sind) wird es sein, zu entscheiden, von welchen Umständen die Infektion der Kinder abhängt. Im Wege der Säugung findet aber keine Infektion statt; wenn daher der Zustand der Mutter es überhaupt erlaubt, so kann sie ohne Sorge ihr Kind nähren.

*Die Diagnose* der Encephalitis epidemica ist in typischen Fällen sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Form, bei Erwachsenen sowohl wie auch bei Kindern gleichermaßen leicht zu stellen. Manchmal jedoch verursacht die Diagnose viel Kopfzerbrechen und Nachdenken, ja es ist nicht ausgeschlossen, daß selbst der Sektionsbefund die Diagnose nicht entscheiden kann. Uns interessieren gegenwärtig natürlich nur die chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Bei den akuten Erkrankungen gerade im Kindesalter verursachen oft jene Fälle der Encephalitis epidemica Schwierigkeiten, bei denen meningeale Symptome stark hervortreten, wo sie also von der Meningitis tuberculosa und von anderen meningealen Erkrankungen abgesondert werden müssen. Bei den chronischen Formen vermindern sich aber diese Schwierigkeiten wesentlich, denn bei der chronischen Form der Meningitis bzw. bei den dauernden Überbleibseln der geheilten Meningitis bieten die Anamnese und sonstige Symptome in der Regel die nötige Grundlage für die Differentialdiagnose. Die Anamnese der Encephalitis epidemica weicht völlig von der Anamnese der Meningitis ab, bei der die charakteristischen Schlafstörungen im Vordergrund steht; das eigenartige Zusammentreffen der Lähmungssymptome und ihr flüchtiger Typus machen die Differentialdiagnose vollständig. Als Überbleibsel der Meningitis finden wir dauernde Symptome, welche kaum Schwankungen aufweisen und regelmäßig zu Herdsymptomen werden. Demgegenüber sind bei den chronischen Fällen der Encephalitis epidemica die Symptome die gleichen wie bei den akuten Erkrankungen (wenngleich sie ein ganz anderes Gepräge tragen), weisen zweifellos eine eigenartige Anordnung auf, zeigen bald Remissionen, bald aber neuerliche stoßweise Verschlimmerungen, sind fortwährenden Schwankungen unterworfen, und die Herdartigkeit ist nicht so prägnant.

Bei den chronischen Kinderfällen kann auch die Poliomyelitis chronica in Frage kommen, und zwar können die bulbo-mesencephalischen Formen oder jene chronischen Formen der Encephalitis epidemica, bei denen die spinalen Symptome in den Vordergrund treten, Anlaß zu Verwechslungen geben. Auch hier bietet oft die Anamnese eine wesentliche Aufklärung bzw. entscheidet auch die Frage. Ferner sind die Lähmungen bei der Poliomyelitis einerseits anhaltender, nicht so schwankend wie bei der Encephalitis epidemica, andererseits sehen wir bei der Poliomyelitis regelmäßig starke Atrophien und Entartungsreaktion einzelner Muskeln, während bei der Encephalitis epidemica weder das eine noch das andere vorkommt. Bei der Encephalitis epidemica begleiten die umschriebenen Muskellähmungen auch sonstige Symptome (Schlafstörung, Charakteränderung, vasomotorische Störungen, extrapyramidale Symptome usw.). Die Annahme *Wilsons* und *Vardyas*, daß der Liquorbefund bei beiden Krankheiten ein verschiedener ist, hat sich nicht bestätigt.

In einzelnen Fällen können auch bezüglich der Differentialdiagnose Gehirngeschwulste und Abszesse in Frage kommen. Bei beiden gewährt die genaue Kenntnis der Anamnese oft den nötigen Stützpunkt. Stauungspapillen finden wir niemals in Fällen von Encephalitis epidemica. Auch ein Fall *Naccartis* bezieht sich auf einen 23 jährigen Kranken, und die Stauungspapille hat sich spontan rückentwickelt. Bei den Geschwulsten und zum großen Teil auch bei den Abszessen sind die Symptome dauernd; wenn sie schon einmal aufgetreten sind, so sind sie meistens stationär und nicht so launisch wie bei der Encephalitis epidemica; die Symptome zeigen eher einen Herdcharakter. Bei den Geschwulsten und Abszessen sind die Begleitsymptome der Encephalitis epidemica nicht aufzufinden, und bei den Geschwulsten tragen auch die selten zu beobachtenden herdartigen choreatischen und athetotischen Erscheinungen einen anderen Charakter als bei der Encephalitis epidemica. Die Symptome der Raumbeschränkung (Erbrechen, Kopfschmerz, Sehstörungen) kommen kaum vor. Bei Abszessen kann oft der Ohrbefund einen Anhaltspunkt geben. Die Lumbalpunktion gewährt nur dann eine gewisse Hilfe, wenn wir die charakteristische Zuckervermehrung und die Divergenz zwischen Globulin und Pleozytosis finden. Bei den Geschwulsten kann auch die Hyperleukozytose des Blutes zur Hilfe kommen, bei Abszessen aber hat sie gar keine Bedeutung.

Bei hereditär luetischen Nervenerkrankungen ist gleichfalls

die Anamnese der wichtigste Anhaltspunkt. Die Wassermannsche Blutuntersuchung ist bei der Encephalitis epidemica nur vereinzelt schwach positiv, das Verhalten des Liquors ist auch anders als bei der Lues. Auch die Symptome bei der Lues können zwar flüchtig sein, aber ihr Herdcharakter ist bei der Lues doch typischer. In jenen seltenen zweifelhaften Fällen, bei denen all dies nicht zum Resultate führt, nehmen wir die Entscheidung ex juvantibus ohne Verzug zu Hilfe.

Die Paralysis agitans ist im Kindesalter so selten, daß sie ernstlich nicht in Frage kommt, und so können wir, wenn wir im Kindesalter auf amyostatische Symptome stoßen, fast mit Sicherheit Encephalitis epidemica chronica annehmen; im übrigen suchen wir nach jenen unterschiedlichen Symptomen wie im späteren Alter.

Von den psychischen Erkrankungen kann der angeborene und im Kindesalter erworbene, milder geartete Schwachsinn in Frage kommen. Die Anamnese ist bei beiden wichtig. Der Schwachsinn entwickelt sich bei der Encephalitis epidemica, wie wir gesehen haben, in vielen Fällen überhaupt nicht, sondern wir haben es mit einem spezifischen geistigen Torpor zu tun. Aber wo er sich auch entwickelt, ist er launisch und ungewiß. Die körperlichen und sonstigen seelischen Begleitsymptome entscheiden die Diagnose. Die Charakteränderung bei Kindern ist derart spezifisch, daß es auch schon bei oberflächlicher Beobachtung in die Augen fällt, daß sie vollständig von dem moralischen und geistigen Defekt der schwachsinnigen, degenerierten und epileptischen Kindern abweicht. Wir sehen eine solche Gruppierung der psychischen Veränderungen, daß sie nicht in das oben beschriebene Krankheitsbild eingefügt werden kann. Die psychischen Veränderungen werden von solchen somatischen Symptomen begleitet, welche sich nur bei der Encephalitis epidemica zu einem Ganzen verbinden.

Die Schizophrenie kann eher in der akuten Periode zu Verwechslungen Anlaß geben. In chronischen Fällen kann diese Krankheit nur vereinzelt in Frage kommen. Auch in diesem Falle hat die Anamnese eine große Bedeutung. Die Charakteränderung weicht vollständig ab von dem affektierten, manirierten, bizarren Verhalten der Schizophrenen, die Logorrhöe trägt nicht den Typus des Ungereimten an sich; die Langsamkeit, der Defekt der Bewegungen und des Denkens ist nicht identisch mit der Unterbrechung der Schizophrenen, sondern die für die extrapyramidalen Symptome bezeichnende Hemmung fällt ins Auge.

Die Dementia zeigt sich nur vereinzelt, und auch den herdartigen Ausfall können wir nicht beobachten. Bei der Encephalitis epidemica sind auch Remissionen häufig. Schlafstörung, Zornausbrüche, Zwangshandlungen zeigen bei der Schizophrenie einen anderen Typus als bei der Encephalitis epidemica. Bei der chronischen Form der Encephalitis epidemica finden wir sozusagen niemals Sinnestäuschungen, Wahnvorstellungen größeren Umfanges.

Auch bei der Hysterie des Kindesalters ist die Anamnese entscheidend. Es ist allgemein bekannt, daß die Hysterien des Kindesalters eher monosymptomatisch und stark theatralischen Gepräges sind, und eben deshalb kann die Hysterie hauptsächlich bei Atmungsstörungen in Frage kommen; aber es stellt sich rasch heraus, daß diese Atmungsstörungen suggestiv kaum beeinflußbar sind, auch die zielbewußte Isolierung beseitigt sie nicht, und daß sie sonstige für die Encephalitis epidemica bezeichnende Symptome, am häufigsten Schlafinversion begleiten. Es ist zwar richtig, daß wir neben den objektiven organischen Symptomen in den meisten Fällen superponierte, funktionelle, hysterische Züge finden. Im großen und ganzen ähnliche Differenzen unterscheiden auch die übrigen Symptome von der Hysterie.

Für die Pathogenese der chronischen Form der Encephalitis epidemica sucht man verschiedenartige Erklärungen und Hypothesen. Die eine Erklärung geht dahin, daß der Virus oder das Toxin der Encephalitis epidemica in verschiedenen, aber an einzelnen besonders inklinierenden Stellen des Gehirns krankhafte Veränderungen hervorruft, die anatomisches oder biochemisches Gepräge oder beides besitzen. Eine andere Hypothese setzt eine extrazerebrale Basis voraus, verursacht eine dauernde Erkrankung, Stoffwechselstörung der verschiedener Organe und ruft so die für die chronische Form bezeichnenden Symptome hervor. Unter den einzelnen kranken Organen können sich auch die endokrinen Drüsen befinden und entweder direkt oder indirekt zur Entwicklung der chronischen Form beitragen. Eine weitere Hypothese sucht eine Analogie zwischen der luetischen Infektion, der progressiven Paralyse und den akuten und chronischen Formen der Encephalitis epidemica und betrachtet die letztere als metaenzephalitische Form der Encephalitis epidemica. Diese Annahme findet ihre Begründung darin, daß sich die chronischen Formen der Encephalitis epidemica eher in solchen Fällen melden, in denen die akuten Symptome milder auftreten. Zwischen der akuten und der chronischen Erkrankung schiebt sich ein längeres,

anscheinend gesundes Intervall ein, das aber nicht wirkliche Gesundheit bedeutet. Im Verlauf der chronischen Erkrankung finden sich kleinere oder größere Remissionen, und die Krankheit trotzt, wenigstens bisher, jedweder Behandlung. Nach *Progulski* und *Gröbel* ist die chronische Encephalitis epidemica, den postskarlatinen, postdysenterischen usw. Krankheiten ähnlich, eine spezifische „sekundäre" Krankheitsform der Encephalitis epidemica acuta, eine Erklärung, die aber das Wesen der Frage nicht entscheidet.

Darüber, warum die chronische Form der Encephalitis epidemica bei Kindern in so vielen Symptomen von der bei Erwachsenen abweicht, wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Die annehmbarste ist, die in dem unentwickelteren Gehirn der Kinder und im Mangel der Hemmung die Ursache sieht, weshalb der Virus der Encephalitis epidemica bei den Kindern zerstörendere Wirkung ausübt als bei Erwachsenen. Nach dieser Hypothese ist der organische Kern der Erkrankung bei Kindern und bei Erwachsenen identisch; nur führt er infolge der mangelhaften Entwicklung des Gehirns bei den Kindern zu den spezifischen Schlafinversionen, zur Charakterveränderung und zu Atmungsstörungen usw., Veränderungen, die wir bei Erwachsenen gerade deshalb nur vereinzelt finden. Nach *Sterns* Ansicht wird diese Hypothese auch dadurch gerechtfertigt, daß sich unter den an Encephalitis epidemica chronica erkrankten Kindern viel Neuropathische befinden. Vielleicht unterstützt auch der Umstand diese Hypothese, daß die psychischen Veränderungen, die die Encephalitis epidemica bei Kindern hervorruft, in vielen Beziehungen den psychischen Störungen bei Greisen ähnelt, wo das bereits invalide, im Wert verminderte Gehirn in derselben Form reagiert wie das noch nicht ganz entwickelte und deshalb im Wert verminderte Kindergehirn. Nach *Bonhöffer* ruft die Encephalitis epidemica bei Kindern solche Veränderungen im Gehirn hervor, die ein ähnliches Bild bieten wie bei den Psychopathikern. Nach der Erklärung *Leahys* und *Sands* kommen die Krankheitssymptome durch jene dauernde Reizung zustande, die die den Platz des zugrunde gegangenen Gehirns ersetzenden Gliawucherungen auf die gesunden Gehirnteile ausüben. Andere wieder heben bei psychischen Störungen im Kindesalter das funktionelle suggestive Gepräge hervor. Aber die Unrichtigkeit dieser Annahme erkennen wir rasch, wenn wir das Betragen der Kinder aus der Nähe und aufmerksam beobachten.

In verschiedener Weise suchte man die Schlafinversion der

Kinder zu erklären. Einzelne (wie *Baley*) führen sie auf hysterische, neurasthenische, psychasthenische Faktoren zurück; andere wieder (wie *Walter*) suchen zwischen der nächtigen Schlaflosigkeit alkoholischer, infektiöser Delirien und delirierender Beschäftigung Analogien. Einige suchen in der Muskeltonusstörung die Ursache der Schlafstörung, und zwar glauben sie sie zum Teil in einem Fehler des Augenmuskeltonus zu finden, während andere eine Tonusstörung supranuklearischen Ursprungs annehmen. *Bichowsky* hält die Schlafstörung für ein Striatumsymptom und meint, daß der Kranke infolge der Striatumerkrankung nicht längere Zeit in einer bestimmten Lage zu verbleiben vermag und deshalb nicht imstande ist, die zum Schlaf notwendige Position einzunehmen und zu behalten. Andere setzen eine Störung des Schlafzentrums voraus. Das Schlafzentrum versetzen sie in den Mesenzephalon, den Thalamus. *Rütimeyer* faßt die Schlafinversion als isoliertes Überbleibsel der Schlafzentrumserkrankung auf, das von dem ausgebreiteten Krankheitsverlauf zurückgeblieben ist. Schließlich hält *Langer* die „Schlafptosis" kortikalen Ursprungs. An jeder dieser Hypothesen ist zweifellos etwas Bemerkenswertes; für oder gegen sie lassen sich genug Argumente anführen, aber keine einzige löst die Frage zur Gänze. —

Auf die Pathogenese der Atmungsstörungen sind wir bei der Behandlung dieser Störungen bereits eingegangen; aber keine einzige der dort erwähnten Hypothesen erklärt vollständig den Symptomenkomplex.

Die Erklärung für die adiposogenitale Symptomengruppe suchen einzelne in einer organischen Erkrankung der Hypophysis und des Mesenzephalons, die nach ihrer Auffassung durch den Umstand gefördert wird, daß diese Stellen infolge der Neuropathie und der Degenerierung der Kranken einen Locus minoris resistenciae bilden (*Büchler*). *Feudel* nimmt eine Alteration des Aquaeductus Sylvii oder dessen Hydrozephalus an. Auch *Stern* denkt daran, daß die Dystrophia adiposogenitalis durch einen lokalen Hydrozephalus der III. Gehirnkammer zustande kommt. *Salmon* denkt an eine Funktionsstörung der Hypophysis. *Büchler* meint, daß auch eine Störung der endokrinen Drüsen mitwirkt, bzw. daß die wechselseitige und gemeinsame Wirkung dieser verschiedenen Faktoren die adiposogenitale Symptomengruppe auslöst.

Zweifellos können wir vorläufig in der Pathogenese der Encephalitis epidemica nur mit Hypothesen arbeiten, deren Rechtfertigung oder Umstoßung noch aussteht.

Über die *Prognose* der Encephalitis epidemica werden verschiedene Ansichten laut. Die meisten Autoren halten die Prognose für schwer und sahen kaum eine Genesung, ja kaum eine wesentliche Besserung. Demgegenüber äußert sich *Auden*, daß auch trotz des langen Ablaufs die Prognose eine gute sei. *Bogulski* und *Gröbel* meinen, man müsse mit der Prognose vorsichtig sein, nach *Nonne* könne man keine sichere Prognose aussprechen. In seinem jüngsten Vortrag äußerte sich *Hofstadt*, daß die Neigung zur Genesung sehr schlecht ist, aber eine wesentliche Besserung zu erwarten sei. Nach unseren Erfahrungen können wir dem Standpunkt *Hofstadts* beipflichten; aber eine definitive Meinung kann heute niemand äußern, denn es können uns noch immer neue Überraschungen bevorstehen.

Was die *Behandlung* betrifft, sind die meisten Autoren darin einig, daß wir machtlos sind und uns nur auf die symptomatische Behandlung beschränken müssen, die jedoch — um uns ein wenig kühn auszudrücken — nur dann von Erfolg begleitet ist, wenn wir es zufällig mit einer spontanen Remission zu tun haben. Ob unsere Skepsis berechtigt ist, wissen wir nicht; für alle Fälle müssen wir alles versuchen, um irgendwie die natürliche Besserung zu unterstützen. Die Mittel und Methoden der symptomatischen Behandlung sind so verschieden, und man versucht so vielerlei, daß wir darauf im Detail nicht eingehen können, eines oder das andere haben wir im Rahmen unserer Arbeit ohnedies erwähnt.

Somit haben wir unser Thema abgeschlossen; allerdings haben wir es nicht erschöpft und können es auch zur Gänze nicht erschöpfen. Heute bleiben noch viele Fragen und Probleme im Dunkeln, die eine weitere Forschung und Beobachtung nötig machen. Eine ganze Reihe von klinischen, theoretischen, anatomischen und psychologischen Fragen harrt noch der Lösung. Die Schwere und Hoffnungslosigkeit der Krankheit wird schon dafür sorgen, daß die strittigen Fragen nicht verschwinden, sondern in den Vordergrund des Interesses gestellt werden.

II.

(Aus dem Siegmund- und Adele-Brödy-Kinderhospital zu Budapest
[Direktor: Univ.-Dozent Dr. *Julius Grósz*].)

# Über Cholelithiasis und Cholezystitis im Kindesalter.

Von

Univ.-Dozenten Dr. ALADÁR FISCHER,
Primararzt der chirurgischen Abteilung.

Gallensteine und Entzündungen der Gallenblase sind im Kindesalter äußerst selten. Dieser Umstand wird auch in den Lehrbüchern für Kinderheilkunde betont. So zum Beispiel von *M. Stoos* in *Pfaundler-Schloßmanns* Handbuch der Kinderheilkunde (Bd. 3, S. 278, 2. Ausg.), von *Feer* in seiner Diagnostik der Kinderkrankheiten (S. 147 und S. 176) usw. Die in der Literatur zerstreut beschriebenen Cholelithiesis-Fälle im Kindesalter hat im Jahre 1913 *A. von Khautz* gesammelt (Cholelithiasis und Cholezystitis im Kindesalter und ihre Behandlung, Zbl. f. die Grenzgebiete der Med. und Chir., Bd. 16, S. 545, 1913). *Khautz* konnte aus der Literatur im ganzen nur 15 Fälle zusammenstellen. Von diesen wurden 6 Fälle beim Neugeborenen gefunden. Und zwar in 5 Fällen wurde die Diagnose am Sektionstische und in einem Falle aus den klinischen Symptomen am Lebenden gestellt. In 5 Fällen waren die Kinder 5—10 Jahre alt und in 4 Fällen 13—17. Die Konkremente waren ovoide oder polyedrische Cholestearinsteine. Sie wogen bei den Säuglingen bis 2 g; bei den älteren Kindern kamen auch größere vor.

Daß auch im Kindesalter bei der Gallensteinkrankheit das weibliche Geschlecht überwiegt, konnte *von Khautz* nicht feststellen, da bei den in der Literatur mitgeteilten Fällen das Geschlecht öfters nicht angegeben war. Alle 4 Fälle, welche über 13 Jahre alt waren, beziehen sich auf Mädchen. Die klinischen Symptome sind nach den Angaben von *v. Khautz* dieselben wie bei den Erwachsenen. Die Diagnose ist, ausgenommen die Fälle, wo ein großer Gallenblasentumor oder Ikterus vorhanden ist,

sehr schwer zu stellen, da man infolge ihrer Seltenheit an die Krankheit nicht denkt. In einigen Fällen führten die im Stuhle gefundenen Konkremente zur richtigen Diagnose. Die Prinzipien der Behandlung sind nach *v. Khautz* dieselben wie bei den Erwachsenen.

Seit dem Erscheinen der *v. Khautz*schen Zusammenstellung konnte ich in der Literatur folgende Angaben über kindliche Cholelithiasis finden. Allerdings war mir die ausländische Literatur während der Kriegszeit nicht zugänglich. Einen Fall teilt *A. W. Branon* mit. (Gall bladder disease. Summery of four hundred and twenty five cases treated at the Hartford hospital from 1914 to 1918. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 74. Nr. 3. P. 173.) *Branon* fand unter seinen 425 Gallensteinkranken einen Fall zwischen 10—20 Jahren. Unter 10 Jahren kam, wie dies *Branon* besonders hervorhebt, kein Fall vor. Ein zweiter Fall wurde von *Mont R. Reid* und *J. C. Montgomery* (Acut Cholezystitis in children as a complication of thyphoid fever. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 31. Nr. 347. 1920) veröffentlicht. Unter den von ihnen zusammengestellten 18 posttyphösen Cholecystitis-Fällen fand sich einer, in welchem die Gallenblase außer Eiter noch 10 Gallensteine enthielt. Da in diesem Falle die Gallenblase 8 Monate nach dem Typhus erkrankte und keine bakteriologische Untersuchung ausgeführt wurde, gehört dieser Fall nach der Auffassung von *Reid* und *Montgomery* nicht zu den posttyphösen Cholezystitiden.

*Edward Leland Kellog* (Gall-bladder disease in childhood. Ann. of surg. Vol. 77. Nr. 5. 1923) beschreibt die Krankengeschichte eines 11 jährigen Kindes, bei welchem typische Gallensteinkoliken vorhanden waren. Die Operation ergab eine stark entzündete, mit der Umgebung verwachsene Gallenblase. Die Gallenblase enthielt 52 Steine. *Kellog* hat mit großem Fleiße aus der ganzen Weltliteratur die diesbezüglichen Fälle gesammelt, vom Jahre 1722 angefangen. Es fanden sich in der zweihundertjährigen Frist alles zusammen 64 Fälle, die *Kellog* tabellarisch zusammenstellte.

Nach diesen Literaturangaben soll mein eigener Fall kindlicher Cholelithiasis in dem Folgenden beschrieben werden:

J. B. 9jähriges Mädchen. Ihre Angehörigen bemerken seit einem Jahre, daß es öfters an Bauchkrämpfen leidet. Diese Bauchkrämpfe werden immer auf irgendeinen Diätfehler zurückgeführt. Die mit heftigen Schmerzen einsetzenden Krampfanfälle, welche das Kind hauptsächlich auf der linken Seite des Bauches lokalisiert, stellen sich in letzter Zeit

2—3wöchentlich ein. Am 4. November 1922 bekommt das Kind wieder einen schweren Krampfanfall mit einer Temperatur bis zu 38,2° C, wobei sich auch Erbrechen einstellt. Da die Schmerzen nicht nachließen, wurde das Kind mit der Diagnose „Appendizitis" auf meine Abteilung gebracht.

Schwach entwickeltes, blasses Kind. Die Thoraxorgane ohne Befund. Bauch etwas eingezogen. Die Regio epigastrica scheint rechts etwas vorzutreten. Bei der Palpierung zeigt sich unter dem rechten Rippenbogen, dem äußeren Rande des Rektus entsprechend, eine ausgesprochene schmerzhafte Stelle und deutliche Rigidität der Muskulatur. Bei der Aufnahme ist das Kind schon ohne Fieber, Puls 80, Respiration 24.

Auf Grund der Anamnese und in Anbetracht dessen, daß unter dem rechten Rippenbogen ausgesprochene Schmerzhaftigkeit mit Muskelrigidität vorhanden war, stellte ich die Diagnose auf einen entzündlichen Prozeß in der Bauchhöhle, welcher bisher allerdings noch zu keinen schwereren Komplikationen seitens des Bauchfells geführt hat. Da der Fall sich auf ein Kind bezog, dachte ich, trotz der oben angegebenen Lokalisation, doch in erster Reihe an eine Appendizitis, da die Erkrankungen der Gallenblase, welche bei einem Erwachsenen in erster Reihe wahrscheinlich gewesen wären, beim Kinde äußerst selten vorkommen, und da ich so bei Erwachsenen wie bei Kindern viele Fälle operiert habe, wo der entzündete Wurmfortsatz hoch in der Nähe des Leberrandes lag und der schmerzhafte Druckpunkt sowie die Muskelrigidität in der rechten Regio epigastrica nachweisbar war.

Operation am 13. November 1922. Chloroform-Äther-Narkose. Eröffnung der Bauchhöhle mit dem Lenanderschnitt (äußerer Kulissenschnitt). Cöcum und Appendix finde ich am gewohnten Platze. An dem Appendix keine pathologische Veränderung. Da der Zustand des Wurmfortsatzes die Erklärung der vorausgegangenen schweren Koliken und des ganzen klinischen Bildes nicht gibt, suche ich nach Entfernung des Appendix nach der Ursache der genannten Symptome, und zwar jetzt schon bewußt an der Gallenblase. Die Palpierung der Gallenblase zeigt eine deutliche Verdickung und zu meiner großen Überraschung einen Stein in derselben. Ich verlängere den Schnitt aufwärts und entferne die Gallenblase. Die Untersuchung der tiefen Gallengänge zeigt normale Verhältnisse. Einlegen eines dünnen Dränrohres, Naht der Bauchwand. Heilung ohne jede Störung; am 9. Tage verläßt das Kind das Bett.

Die histologische Untersuchung (Prof. *Entz*) zeigt in der Wand der Gallenblase, die entschieden verdickt war, keine schwereren entzündlichen Veränderungen. Der entfernte Stein von der Größe einer Haselnuß ist ein Cholesterinstein.

Die Cholezystitiden ohne Stein gehören im Kindesalter ebenfalls zu den größten Seltenheiten. In den bisher bekannt gewordenen Fällen spielen in der Ätiologie derselben besonders zwei infektiöse Krankheiten eine Rolle, nämlich Typhus und Scharlach.

Was die nach Typhus auftretenden kindlichen Cholezystitiden betrifft, stellten *Reid* und *Montgomery* in ihrer oben schon zitierten Arbeit 18 Fälle zusammen aus der Literatur bei der Veröffentlichung ihres eigenen Falles. Die Cholezystitis zeigte sich vom 15. Tage der Krankheit bis zum Ende der 5. Woche. Von den 18 Fällen wurden 8 nicht operiert; alle 8 Fälle endeten letal. Von den übrigen 10 Fällen, welche operiert wurden, war nur einer tödlich infolge einer Peritonitis.

Ich selbst hatte auch Gelegenheit, eine kindliche Cholezystitis als die Komplikation eines Typhus abdominalis zu beobachten. Der Fall ist der folgende:

P. J. 11jähriges Mädchen, aufgenommen am 23. Juli 1921. Das Kind ist seit 12 Tagen krank. Bei der Einlieferung zeigt es das schwerste Bild des Typhus abdominalis mit benommenem Sensorium, trockener Zunge, vergrößerter Milz. Temperatur 39,5, Puls 140. Bei der Untersuchung des Abdomens zeigt der mäßig geblähte Bauch in der rechten Regio epigastrica eine ausgesprochene Muskelrigidität und unter dem rechten Rippenbogen eine Schmerzhaftigkeit solchen Grades, daß schon bei leiser Berührung das benommene Kind laut aufschreit. Infolge der Muskelrigidität ist der Leberrand um die Gallenblase nicht palpabel Auf Grund der obigen Symptome und der Typhusanamnese stellte ich die Diagnose auf Cholecystitis typhosa, welche mit Perforation droht, und führte die Operation sofort aus.

Die Operation bestätigte die klinische Diagnose; die Gallenblase hatte die Größe einer Kinderfaust; ihre Wand war bis zur Berstung gespannt und verdünnt. Der Inhalt der Gallenblase war dünner Eiter, welcher, wie die bakteriologische Untersuchung zeigte (Primararzt Dr. *Acél*) Typhusbazillen in reiner Kultur enthielt. Die Operation bestand in einer Cholezystektomie. Nach der Operation gingen alle peritonealen Symptome prompt zurück; aber die schwere Typhusinfektion konnte der Organismus des Kindes nicht überwinden, so daß unter Verschlimmerung der Typhussymptome das Kind am 28. Juli 1921 verschied.

Die Cholecystitis postsclarlatinosa ist noch mit wenigeren Fällen in der Literatur vertreten als die posttyphöse. Nach der Monographie über Scharlach von *Escherich* und *Schick* veröffentlichten *Gouget* und *Dugarier* im Jahre 1909 8 solche Fälle, die sie aus der Literatur sammelten. Zu diesen 8 Fällen fügten sie als neunten ihren eigenen Fall zu. Seit dieser Zeit beschrieb *Montenbruck* einen ähnlichen Fall (Dtsch. med. Woch. 1909, Nr. 24). Einen neueren Fall fand ich seitdem in der mir zugänglichen Literatur nicht vor. Nach *Gouget* und *Dugarier* waren von den durch sie veröffentlichten 9 Fällen 4 Hydrops vesicae felleae,

2 einfache Cholezystitiden, und in 3 Fällen war Icterus vorhanden mit erweiterter Gallenblase. *Montenbruck* fand auch eine Hydrops vesicae felleae vor.

Eine postskarlatinöse Gallenblasenerkrankung hatte ich ebenfalls beobachten können. Diesen Fall habe ich in der Jahressitzung 1912 der Ung. chirurg. Gesellschaft schon veröffentlicht, und hier will ich den Fall nur kurz mitteilen.

F. C. 2 ½ Jahre altes Mädchen. Wurde am 10. Januar mit der Diagnose Scharlach und Appendizitis auf die Scharlachabteilung unseres Spitals eingeliefert. Das Kind erkrankte vor 8 Tagen an Scharlach; seit 3 Tagen hat es Bauchschmerzen, und einmal erbrach es.

Bei der Untersuchung wird folgendes vorgefunden: schwaches, anämisches Kind. Zeichen einer Rachitis. Auf der Haut kein Ausschlag mehr vorhanden. Rachen stark hyperämisch. An beiden Tonsillen nekrotischer Prozeß mit starker Schwellung der Tonsillen. Auf der medialen Seite des rechten Oberarmes ein Abszeß von der Größe einer Kinderfaust. In der rechten Achselhöhle eine harte Drüse von der Größe einer Walnuß. Der Bauch gebläht und gespannt; rechts hauptsächlich in der Regio epi- und mesogastrica eine auffallende Vorwölbung. Dieser entsprechend Muskelrigidität und große Druckempfindlichkeit. Trotz der Muskelrigidität ist entsprechend der Vorwölbung eine Resistenz von der Größe einer Männerfaust deutlich zu palpieren. Temperatur 37,5, Puls 120, Atmung 30.

Die nach Einlieferung des Kindes sofort ausgeführte Operation zeigte nach Eröffnung der Bauchhöhle ein bläulich durchschimmerndes, sehr gespanntes, dünnwandiges, faustgroßes, zystenartiges Gebilde, von welchem es sich herausstellt, daß es die gefühlte, bis zur Grenze der Ruptur ausgedehnte Gallenblase ist. In diesem Falle machte ich, in Anbetracht des schweren Zustandes des Kindes, nur eine Cholezystostomie. Der Inhalt der Gallenblase war eine ganz reine, dünne Galle.

Nach der Operation gehen die abdominalen Symptome mit einem Schlage zurück, Darmpassage stellt sich ein, Galle entleert sich in großer Menge in den Verband, der Stuhl ist aber von normaler Färbung, nicht acholisch. Trotz der Besserung der abdominalen Symptome wird aber der Zustand des Kindes schlechter. Es zeigt sich eine eiterige Mittelohrentzündung rechts, weiter komplizieren eine diffuse Bronchitis und Durchfälle das Krankheitsbild, so daß endlich das Kind am 15. Tage nach der Operation stirbt.

Der uns an diesem Platze interessierende Teil der Autopsie ergab folgendes: Peritoneum überall glatt und spiegelnd, Gallenblase an der Fistelöffnung in der Bauchwand angelötet. Die Wand der Gallenblase ist dünn und glatt. Die Gallengänge entsprechend dem Alter des Kindes sind zart und dünnwandig.

Ich präparierte den Choledochus bis an seine Einmündung in das Duodenum frei, und da zeigte sich, daß der im Pankreaskopfe ziehende Teil des Choledochus durch die Lymphdrüsen, welche um und im Pankreaskopfe stark vergrößert waren, komprimiert wurde.

Diese Lymphdrüsen hatten die Größe einer Haselnuß bis Walnuß und zeigten das Bild der einfachen entzündlichen Drüsenvergrößerung. Eiterung fand sich in keiner derselben.

Die Pathogenese dieses Falles hat folgende Erklärung: die vergrößerten Lymphdrüsen komprimierten den Choledochus. Die Kompression des Choledochus war nicht vollständig; eine gewisse Menge der Galle konnte in den Darm gelangen, deshalb war der Stuhl nicht acholisch. Die gestaute Galle dehnte dann die dünnwandige elastische Gallenblase des Kindes aus, und so entstand der dünne Galle enthaltende große Tumor der Gallenblase. Eine so hochgradige Ausdehnung der Gallenblase durch Gallenstauung pflegt bei Erwachsenen bei offenem Ductus cysticus nicht vorzukommen. Zwar finden wir bei Tumorverschluß des Choledochus — dem Courvoisierschen Gesetze entsprechend — eine erweiterte Gallenblase, aber eine so enorme Ausdehnung der Gallenblase wie in diesem Falle pflegt nur bei Hydrops vesicae felleae vorhanden zu sein.

Daß dies so geschah, kommt daher, weil die dünnwandige elastische Kindergallenblase dem Drucke der sich immer mehr aufstauenden Galle nur wenig Widerstand leisten kann und infolgedessen sich hochgradig ausdehnt.

Nach der oben schon zitierten Arbeit von *v. Khautz* beobachtete *Riedel* bei Kindern eine Cholezystitis infolge einer Koliinfektion und eine von unbestimmter Ätiologie. *Warton* fand bei einem 13 jährigen Knaben 3 Wochen nach der Operation einer eitrigen Appendizitis ein Gallenblasenempyem.

Einen Fall von akuter Cholezystitis, durch Staphylokokken verursacht, konnte ich bei einem 11 jährigen Mädchen in neuester Zeit beobachten.

H. S. 11 Jahre alt, aufgenommen am 19. November 1923. Vor 3 Tagen erkrankt es mit Schüttelfrost, Bauchkrämpfen und Erbrechen. Da der Zustand immer schlechter wurde, wurde das Kind auf meine Abteilung eingeliefert.

Schwächliches Kind mit eingefallenem, ausgesprochen abdominalem Gesicht. Thoraxorgane frei. Bauch etwas gebläht, rechts in der Regio epigastrica hochgradige Muskelspannung und Druckempfindlichkeit. Die Muskelspannung und Druckempfindlichkeit hat ihren Höhepunkt unterhalb des Rippenbogens in der Mammillarlinie. Puls: 120, klein, Temperatur: 38°, Atmung beschleunigt von thorakalem Typus.

Die beschriebenen Symptome wiesen auf eine Erkrankung der Gallenblase hin. Differentialdiagnostisch hätte noch eine Appendizitis bei abnorm hoher Lagerung des Wurmfortsatzes in Erwägung kommen können. In Anbetracht des schweren Zu-

standes des Kindes führte ich die sofortige Operation aus. Diese zeigte, daß die Gallenblase kinderfaustgroß, bis zur Ruptur gespannt und gefüllt ist; ihre Wand ist ohne Glanz. Die Punktion ergibt trübe Galle. Am freien Pole der Gallenblase auf einer linsengroßen Stelle fibrinöse Auflagerung. Ich entferne die Gallenblase. Da das Colon ascendens auf einem Mesenterium ileo-coecale commune frei beweglich gefunden wird, wird es nach der Methode von *Rehn* und *Klose* fixiert, und der Wurmfortsatz wird entfernt. Dünnes Dränrohr und Gazestreifen zum Zystikusstumpf, Bauchnaht.

Die bakteriologische Untersuchung (Primararzt *Acél*) zeigte Staphylococcus pyogenes aureus in reiner Kultur.

Nach der Operation sind die Schmerzen sofort geschwunden. Vom dritten Tage an ist das Kind fieberfrei. Nach ungestörtem Verlaufe verläßt die Kranke am 11. Dez. 1923 geheilt das Spital.

In obigem konnte ich einen Fall von Cholelithiasis und drei Fälle von Cholecystitis bei Kindern aus meiner eigenen Beobachtung mitteilen. Das Krankheitsbild entspricht im großen und ganzen demselben, das wir bei Erwachsenen zu finden gewohnt sind. Die Diagnose kann vom Lokalbefunde, wenn wir überhaupt an die Möglichkeit denken, leicht gestellt werden. Betreffs der Differentialdiagnose kommt die Appendizitis bei hoher Lage des Appendix in Betracht. Was die Therapie betrifft, leiteten mich die Grundsätze, welche ich in der Chirurgie der Gallenwege allgemein befolge, und welche sich auch bei den Kindern, wie meine Fälle zeigen, gut bewährt haben, da in meinen Fällen ausgenommen die, die wegen ihrer Grundkrankheit tödlich verlaufen sind, schnelle und glatte Heilung erfolgte.

III.

(Aus dem Siegmund- und Adele-Bródy-Kinderhospital zu Budapest [Direktor: Univ.-Dozent Dr. *Julius Grósz*].)

# Über eine neue Erkrankung der Wirbelsäule.

Von

Univ.-Dozenten Dr. ALEXANDER BÁRON,
Primararzt für Orthopädie.

Anfang Juni 1923 wurde ich zu einem 12 jährigen Jungen gerufen, welcher vor 14 Tagen plötzlich unter influenzaartigen Symptomen erkrankte. Er hatte Fieber bis 38,5 °, Muskelschmerzen und ziehende Gefühle im Rücken. Am zehnten Tage der Erkrankung begannen äußerst heftige Rückenschmerzen, und der Junge wurde, wie dies die Eltern angaben, ganz plötzlich krumm. Die nächsten Tage brachten eine langsame Besserung; das Fieber wurde geringer, die Rückenschmerzen milderten sich, aber die Verkrümmung blieb bestehen. Der Junge war bis zur jetzigen Erkrankung gesund, und auch in der Familie war keine besondere speziell keine tuberkulöse Krankheit vorgekommen.

Ich konnte folgendes feststellen:

Mäßig entwickelter und genährter Junge. Temperatur 37,2 °, Puls 90. Brust- und Bauchorgane normal. Beim Stehen und Sitzen hochgradige, starre, nach rechts konvexe totalskoliotische Haltung, welche beim Stehen durch Beugestellung des rechten Kniegelenkes kompensiert wird. Bauch- und Rückenlage mildert die Verkrümmung ein wenig. Die Dornfortsätze der letzten zwei Dorsalwirbel und der ersten zwei Lumbalwirbel sind auf Druck ein wenig empfindlich. Vollkommene muskuläre Versteifung der unteren Hälfte der Wirbelsäule. Beim Liegen sind keine Schmerzen vorhanden; Sitzen und Stehen, besonders aber Bewegungen sind etwas schmerzhaft. Die Schmerzen werden in die obengenannten Dornfortsätze lokalisiert. Sehnen- und Muskelreflexe etwas gesteigert.

In den nächsten Tagen wurden folgende Untersuchungsergebnisse festgestellt: Pirquet kaum angedeutet, eher negativ. Intrakutan 1:5000 negativ. Wassermann negativ. Blutsenkungsgeschwindigkeit 32 mm. Blutbild: mäßige Vermehrung der weißen Blutkörperchen (12000) mit leichter relativer Lymphozytose, keine Eosinophilie. Röntgenbefund: Lungen und Herz normal. Ventrodorsalaufnahme (Figur *a*): Die Band-

scheibe zwischen dem XII. Dorsalwirbel und dem I. Lumbalwirbel ist mit einem starken, queren Schatten zum größten Teile ausgefüllt. Die Grenzen des Schattens sind scharf und von den Konturen des Wirbelkörpers gut abgrenzbar. Der kraniokaudale Durchmesser des XII. Dorsalwirbels ist etwas verkürzt. Ein ähnlicher, aber bedeutend kleinerer Schatten ist in der nächstunteren Bandscheibe sichtbar.

Laterale Aufnahme (Abb. *b*): der größere obere Schatten sitzt in der hinteren Hälfte der daselbst verbreiterten, bikonvex gestalteten Bandscheibe; die hinteren Hälften des unteren Randes des XII. Brustwirbelkörpers und des oberen Randes des I. Lumbalwirbelkörpers sind dem Schatten entsprechend ausgesprochen konkav geformt, wobei diese Ränder im allgemeinen ganz scharf erscheinen und von dem Schattenrand durch eine helle Zone (Bandscheibe) geschieden sind. An einer Stelle überdacht der intervertebrale Schatten den unteren Rand des oberen Wirbelkörpers. Entsprechend liegt auch der kleinere Schatten in der nächstunteren Band-

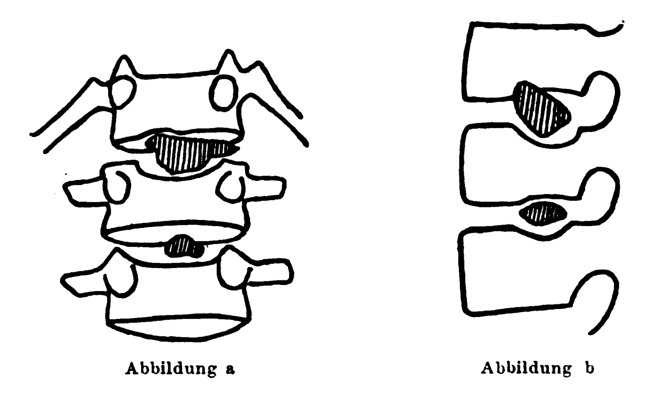


Abbildung a Abbildung b

scheibe, welche eher keilförmig (Basis nach hinten) erscheint. Auch hier sind die entsprechenden Wirbelkörperkonturen scharf. Der von oben und unten tangierte I. Lumbalwirbel ist etwas niedriger, nach hinten gespitzt, keilförmig. Beide Aufnahmen zeigen *normale* Knochenstruktur, speziell keine Atrophie.

*Verlauf:* Noch einige Tage leichte Temperatursteigerungen. Bei Bettruhe verschwanden die Schmerzen, und auch die Verkrümmung besserte sich rapid. 4 Wochen nach dem Beginne der Erkrankung ist der kleine Patient schmerz- und fieberfrei und fast gerade; die untere Wirbelsäulenhälfte ist aber noch entschieden steif. Kurzes Gipskorsett, mit welchem der nun ganz beschwerdefreie Knabe aufsteht. Nach 3 Wochen Lederstahlkorsett.

Bei der Mitte Oktober vorgenommenen Untersuchung ist der Junge ganz beschwerdefrei. Die Wirbelsaäule ist gerade und abgesehen von einer leichten Steifigkeit in der Lumbodorsalgrenze gut beweglich. Intrakutan 1:5000 negativ. Blutsenkungsgeschwindigkeit 18 mm. Röntgenbefund entspricht dem ersten

Befund; bloß die in den Bandscheiben sichtbaren Schatten scheinen ein wenig vergrößert. Ende November derselbe Befund.

In dem beschriebenen Falle spricht die Anamnese, der klinische Befund, Laboratorium- und Röntgenuntersuchung entschieden gegen eine tuberkulöse oder luetische Erkrankung der Wirbelkörper bezüglich der Intervertebralscheiben. Fast mit Sicherheit können auch primäre oder sekundäre Geschwulstbildung, Echinokokkus, Leukämie ausgeschlossen werden. Meiner Meinung nach handelt es sich *um eine auf dem Blutwege zustande gekommene metastatische Erkrankung zweier Bandscheiben*, welche als Folge, bzw. als Teilerscheinung einer leichten allgemeinen Infektion zu betrachten ist. Es handelt sich also um eine Parallelerkrankung der akuten Wirbelsäulenosteomyelitis. Die Bandscheiben besitzen, wie bekannt, wenn auch spärlich, Gefäße; auch ist eine natürlich metastatische, tuberkulöse Erkrankung der Bandscheiben beschrieben. Bei meinem Falle kommen als Erreger wahrscheinlich die banalen Entzündungserreger oder Pneumokokkus, Kolibazillus bzw. Influenzabazillus in Betracht. Die auffallenden Schatten deute ich als eine sekundäre Kalkablagerung, welche im entzündeten, vielleicht nekrotisierten Gewebe der erkrankten Bandscheiben stattgefunden hat; ich denke also an ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei der bursitis subdeltoidea calcarea finden. Es ist interessant, daß diese eigenartige Krankheit sich in der lumbodorsalen Grenze etabliert hat, welche Wirbelsäulenpartie, wie bekannt, ein locus minoris resistentiae (häufiges Vorkommen starker skoliotischer Deformation und von spondylitis tuberculosa) bildet. Auffallend ist und einer Klärung bedarf die rapide Ausbildung der Kalkablagerung und der Deformation der entsprechenden Wirbelkörper (18 Tage nach Beginn der Erkrankung), welch letztere wahrscheinlich durch Druck der entzündlich vergrößerten Bandscheibenpartien zu erklären ist. Die auffallend rasche Kalkablagerung könnte vielleicht auf eine große Kalkaffinität der entzündeten knorpelhaltigen Bandscheiben beruhen. Ich kann mich aber nicht ganz dem Gedanken verschließen, daß die Wirbelsäulenerkrankung symptomlos und daher unerkannt schon seit längerer Zeit bestanden hat und durch die in dem Falle interkurrente leichte Influenza verschlimmert offenbar wurde. Auch die Lage des den oberen Wirbelkörper teilweise deckenden Schattens ist unbestimmt. Es kommen folgende drei Möglichkeiten in Betracht: die den Wirbelkörper deckende Schattenzunge entspricht einem Gewebe des Wirbelkörpers (wenig wahrscheinlich) oder einem Gewebe, welches in dem nischenartig

gehöhlten Wirbelkörper liegt, oder schließlich einer Gewebsbildung, bzw. Ablagerung seitwärts vom Wirbelkörper.

In der mir zugänglichen, leider sehr spärlichen Literatur habe ich keinen ähnlichen Fall gefunden. Bloß in der heurigen französischen Literatur fand ich den Titel einer Arbeit (*Bufnoir*, Lésiens des disques intervertebraux et du ligament prevertebral simulant le mal de Pott, Bulletin med., Paris 1923, Nr. 9), welche vielleicht einen ähnlichen Fall behandeln mag. Die Arbeit selber ist mir leider nicht zugänglich. Am letzten ungarischen Chirurgenkongreß, wo ich den Fall demonstrierte, wurde ich von einem Kollegen aufmerksam gemacht, daß in einer französischen radiologischen Zeitschrift angeblich ähnliche Fälle bekanntgegeben worden sind. Jedenfalls handelt es sich um eine neuartige, scheinbar gutartige Erkrankung der Wirbelsäule, deren Ausgangspunkt die Intervertebralscheiben sind. Weitere gut beobachtete Fälle werden zur Klärung dieses eigenartigen Krankheitsbildes beitragen, welches, vielleicht der *Perthes-Legg*schen Krankheit ähnlich, wenn einmal bekannt, öfters zur Beobachtung gelangen wird. Ich werde nicht verfehlen, meinen noch nicht abgeschlossenen Fall weiter zu beobachten und meine weiteren Beobachtungen bekanntzugeben. Therapeutisch hat sich die Ruhigstellung der Wirbelsäule durch Lagerung und Korsett gut bewährt.

Schließlich um dem Kinde einen Namen zu geben, glaube ich, daß *Chondritis intervertebralis acuta oder subacuta infectiosa* am besten entsprechen möchte, welchem Namen, wenn sich die Kalkablagerungen als ein konstantes Teilsymptom erweisen sollten, man das Attribut *calcarea* zufügen müßte.

IV.

(Aus dem Siegmund- und Adele-Bródy-Kinderhospital zu Budapest
[Direktor: Univ.-Dozent Dr. *Julius Grósz*].)

# Nach akuter Mittelohrentzündung aufgetretene Sinusthrombose mit Aphasie und Hemiplegie.

Von

Dr. ADOLF NEUBAUER,
Primararzt der Ohrenabteilung.

Die akuten Mittelohrentzündungen sind häufige Erkrankungen des Ohres; sie nehmen ca. 13 % der Ohrenerkrankungen ein und betreffen in ⅔ der Fälle Kinder. Die Auskleidung der Paukenhöhle ist die unmittelbare Fortsetzung der Rachen- und Tubenschleimhaut; somit kann die Entzündung des Rachens leicht eine Fortsetzung in der Trommelhöhle und von dort im Antrum, an der Hirnhaut und im Schädelinneren finden. In manchen Fällen entzündet sich die Schleimhaut der Paukenhöhle und des Antrums gleichzeitig; in anderen Fällen, wenn bei geschlossenem Trommelfell der Eiter keinen Weg nach außen findet, fließt das Sekret durch eine Öffnung in der hinteren Wand, welche oft durch eine feine Membran verschlossen ist, in das Antrum mastoideum. Dadurch, daß der Eingang zum Antrum im oberen Teil der Paukenwand liegt, entsteht zwischen beiden eine hohe Schwelle und kann der Eiter nur dann überfließen, wenn der Hohlraum bis zur Schwellenhöhe mit Sekret ausgefüllt ist. Darum ist es von großer Wichtigkeit, eitrige Exsudate aus der Paukenhöhle durch Parazentese möglichst früh zu entleeren und so den Warzenfortsatz von einer mechanischen Infektion zu bewahren. Die hochgelegene Öffnung kann andererseits den Eiterabfluß aus dem Antrum erschweren, ja sogar verhindern, in welchen Fällen die Eröffnung des Antrums notwendig wird.

Abgesehen von eventuellen anderen Entstehungsursachen, kann eine längere Eiterretention speziell bei virulenter Infektion leicht zu einer Erkrankung des Knochens, der Gehirnhäute und des Gehirns führen. Das Vordringen der Eiterung in das Schädelinnere kann durch die Hohlräume des Warzenfortsatzes oder durch das Dach der Paukenhöhle erfolgen, welches Dach mehrere, häufig angeborene oder durch Atrophie entstandene, oft durch Bindegewebszüge verschlossene Lücken besitzt. Nach *Körner* wird die Eiterung seltener durch die Lücken, öfters durch eine Karies des Paukendaches fortgeleitet. *Tröltsch* hat schon auf die Gefahr des Überganges der Mittelohreiterung auf den Karotiskanal aufmerksam gemacht, da kleine Arterien von der Karotis und Nervenfäden vom Plexus sympathicus zur Paukenschleimhaut,

andererseits Venen von der Trommelhöhle zum Plexus venosus caroticus führen. Die Fortleitung kann auch durch das Labyrinth oder durch den Bulbus venae jugularis stattfinden.

Zur Erläuterung dessen, welch schwere Komplikationen bei virulenter Infektion zustande kommen können, soll nachstehender, von mir beobachteter, seltener Fall dienen.

H. D., 10jähriges Mädchen erkrankte 26. 8. an einer mit heftigem Schnupfen und Nasenbluten einhergehenden beiderseitigen Mandelentzündung, zu welcher sich am 29. 8. rechtsseitige heftige Ohrenschmerzen mit hohem Fieber gesellten. Am 1. 9. hörte das Fieber auf; dagegen traten Erbrechen und heftige, fast unerträgliche Kopfschmerzen in solchem Maße auf, daß der behandelnde Arzt sich gezwungen sah, Patientin aus der Provinz nach Budapest zu befördern und durch mich in unserem Krankenhause aufnehmen zu lassen.

Die Untersuchung, die ich am 4. Nov. vornahm, zeigte folgendes Resultat:

Rechter Warzenfortsatz druckempfindlich. Halsdrüsen in der rechten Jugularisgegend geschwollen. Schmerzen bei passiven Kopfbewegungen Breiter äußerer Gehörgang, keine Senkung der Gehörgangswand. Trommelfell gerötet, ein wenig vorgewölbt, kurzer Fortsatz nicht sichtbar. Gehör für Flüstersprache: hart am Ohr. Spontaner rechtsseitiger rotatorischer Nystagmus, welcher kalorisch gesteigert wird. Abduzensparese mit Doppeltsehen. Linkes Ohr normal.

Augenärztlicher Befund (Prim. Dr. *Hönig*):

Konjunktiven beider Augen blaß. Der rechte Augapfel zeigt in seiner Bewegung beim Blicken nach rechts eine bedeutende Einschränkung (gleichnamiges Doppeltsehen nach rechts); der linke Augapfel ist dagegen in jeder Richtung normal beweglich. In den seitlichen Endstellungen, hauptsächlich am rechten Auge, großschlägiger horizontaler Nystagmus. Pupillen sind gleich, normal erweitert, reagieren prompt und gut. Augenhintergrund: Brechmedien klar; Hypermetropie $H_t$ = 2,0—3,0 D. Netzhautvenen stark erweitert und geschlängelt; Papillengrenzen erscheinen etwas verschwommen, über der Papille ein örtlicher Hauch. Die Schwellung der Papille zeigt ophthalmoskopisch gemessen cc. 3,0 D (1 mm). Entzündliche oder hämorrhagische Erscheinungen fehlen. Visus scheint normal zu sein; eine genaue Sehprüfung infolge der Benommenheit der Patientin ist undurchführbar. Diagnose: Stauungspapille leichten Grades an beiden Augen. Paresis musculi recti externi (nervi abducentis) der rechten Seite.

Kein Schüttelfrost. Temperatur 37,3—38,2°, Puls 100. Kernig, Babinski positiv. Starke Kopfschmerzen. Auf sogleich vorgenommene Parazentese schleimig-eitriges Sekret. Am 5. 9. Allgemeinbefinden etwas besser; am 6. 9. Temperatur 39,5°, Erweiterung des Trommelfellschnittes. Lufteinblasen nach *Politzer*. Warzenfortsatz bedeutend empfindlicher.

Am 7. Sept. Consilium mit Prof. *Krepuska*. Kopfschmerzen gesteigert, Nackensteifigkeit, Warzenfortsatz druckempfindlich. Otoskopisch keine Veränderung. Kein Schüttelfrost. Temperatur früh 36,8°. Die anhaltenden starken einseitigen Kopfschmerzen, die rechtsseitige Abduzenslähmung, die Empfindlichkeit in der Jugularisgegend ließen auf eine über die Grenzen des Warzenfortsatzes hinausgehende Erkrankung schließen, so daß wir beschlossen haben, eine breite Eröffnung des Warzenfortsatzes und

gleichzeitig eine Freilegung der benachbarten Gegend vorzunehmen. Während des ganzen Tages, abgesehen von Kopfschmerzen, befriedigendes Allgemeinbefinden und freies Sensorium festzustellen war, stieg die Temperatur in der Nacht bis 40°, so daß ich die beschlossene Operation am 8. Sept. früh vornahm.

Typischer Hautschnitt. Abschiebung des Periostes. Corticalis hart, nur am unteren Ende des Warzenfortsatzes eine hirsekorngroße Vertiefung, aus welcher beim Sondieren ziemlich viel Eiter mit hohem Drucke hervorquillt. Bei Eröffnung der Spitze des Warzenfortsatzes mit einigen Meißelschlägen stößt man auf sehr fötiden, rahmigen Eiter. Eröffnung des Antrums, wenig Eiter, geschwollene Schleimhaut. Freilegung der mittleren und hinteren Schädelgrube, deren Dura normal erscheint. Zellen überall weit, bis zum Kleinhirn voll mit Eiter. Freilegung des Sinus sigmoideus, Dura nicht verändert. Keine Pulsation. Probepunktion des Sinus: kein Blut. Unterbindung der Jugularis interna und breite Eröffnung des Sinus. Herausnahme 2—3 cm langer gelber Thrombenmassen. Beim Eindringen mit dem Löffel wurden kleinere Thrombenmassen entfernt, bis von oben und bulbuswärts Blut erscheint. Wundversorgung, Verband.

Die im Spitalslaboratorium durch Primararzt Dr. *Acél* vorgenommene Untersuchung der Thrombenmassen ergab Streptokokken.

Am 9. 9. Temperatur 37,2°. Kopfbewegungen sind nicht schmerzhaft, meningeale Erscheinungen zurückgegangen, kein Kernig, kein Babinski, Doppeltsehen. Vom 10. bis 19. 9. Allgemeinbefinden befriedigend, Temperatur schwankt zwischen 36,6—38,5°. Am 19. 9. fieberfrei, Allgemeinbefinden gut, Nahrungsaufnahme befriedigend. 20.—23. 9. Status idem. Am 24. 9. früh Temperatur 37°; Patientin sitzt im Bette und konversiert mit der Umgebung. Um 10 Uhr vormittags meldete die Mutter, daß ihre Tochter im Bette liegend vor sich hinschaut, *auf Befragen nicht antwortet*, und *ihre rechte obere und untere Extremität nicht bewegen kann*. Die sofort vorgenommene Untersuchung ergab neben einer rechtsseitigen Hemiplegie eine sensorische und motorische Aphasie. Augenbefund (Prim. *Dr. Hönig*): Pupillen sind gleich erweitert, reagieren gut. Lähmung des rechten N. abducens ist fast unverändert vorhanden. Augenhintergrund: Typisches Bild einer mäßigen Stauungspapille. Die Blutfüllung in den Netzhautvenen ist seit der letzten Untersuchung gesteigert. Links finden sich peripapilläre streifige Ecchymosen und ist dadurch der Prozeß jetzt auf dieser Seite mehr ausgesprochen. Sehschärfe gut erhalten.

*Nervenärztlicher Befund* (Dr. *Goldberger*):

Die Patientin ist in mäßigem Grade somnolent; ihre Aufmerksamkeit ist kaum fixierbar. Ihre Kopfstellung ist nach links gerichtet, von welcher Stellung sie aber leicht aus dem Geleise zu bringen ist. Strabismus convergens, das rechte Auge erreicht beim Auswärtssehen nicht den äußeren Augenwinkel. Der Blick ist auch größtenteils nach links gerichtet. Am rechten Auge eine mäßige Tendenz von Lagophthalmie (?). Der mittlere und untere Ast der rechten Fazialis wie auch die rechte obere und untere Extremität sind leicht paretisch. Beiderseits gesteigerte Patellar- und Achillessehnenreflexe; links Babinski und Oppenheim negativ, rechts eine Tendenz zum positiven Babinski und Oppenheim. Keine Nackenstarre. Rechts mäßiger Kernig, Brudzinsky beiderseits negativ. Keine Sensibilitätsstörung. Ausgesprochene sensorische und motorische Aphasie.

Patientin konnte ihre Wünsche nicht zum Ausdruck bringen, da es ihr an den nötigen Worten fehlte. Die an sie gerichteten

Fragen konnte sie nicht beantworten, nicht einmal durch Nicken oder Schütteln des Kopfes.

Bei dem nach der Untersuchung vorgenommenem Verbandswechsel zeigte sich der rechtsseitige Sinus vorgewölbt, mit dunkelblauem Blute überfüllt; sonst konnten wir nichts konstatieren. Es war klar, daß neben der rechtsseitigen Sinusthrombose im linken Schläfenlappen Veränderungen hinzugetreten sind, welche nachher die Aphasie verursachten. Wir haben entweder eine Embolie oder einen Hirnabszeß supponiert; wir konnten jedoch eine toxische oder Druckwirkung, auf welche die Überfüllung des Sinus zeigte, nicht ausschließen. Zu einer Freilegung des linken Schläfenlappens und eventuellem Punktieren konnten wir uns — beim Fehlen anderer Hirnabszeßerscheinungen und bereits erfolgter breiter Freilegung der rechten Seite — aus diesen Gründen nicht recht entschließen. Wir waren bestrebt, entweder durch Blutentnahme aus dem Sinus oder durch Lumbalpunktion die Drucksteigerung zu mildern.

Zuerst nahm ich die breite Eröffnung des vorgewölbten Sinus vor, welcher mit dunkelblauem Blute überfüllt war. Auf die vorgenommene Inzision kam eine größere Menge dunkelblaues Blut hervor, worauf die Vorwölbung des Sinus ziemlich zurückging. Am nächsten Tage konnten wir eine auffallende Besserung sämtlicher Erscheinungen konstatieren. Die paretischen Erscheinungen sind größtenteils zurückgegangen, die Aphasie verschwand. Patientin konnte die vorgezeigten Gegenstände erkennen und namhaft machen. Sensorium frei. Temperatur 38,5°. Am 26. 9. Kopfschmerzen noch vorhanden, sonst keine Symptome. Am 29. 9. wurde Patientin fieberfrei, die paretischen Erscheinungen sind vollständig zurückgegangen, die Aphasie ist verschwunden; nur die rechtsseitige Abduzenslähmung blieb noch zurück. Patientin nimmt genügend Nahrung zu sich; die Wunde granuliert schön. Am 8. 10. verließ Patientin auf einige Stunden das Bett.

Am 20. Okt. wurde Patientin aus der Spitalspflege entlassen, und wir behandelten sie noch zwei Wochen hindurch ambulant. Nach der Heilung Hörvermögen für Flüstersprache rechts 4 m, links 6 m.

Es ist kein alltägliches Ereignis, daß bei Mittelohreiterung, wie in diesem Falle, schon am fünften Tage eine Sinusthrombose mit den Symptomen eines Meningismus auftritt. Das Merkwürdige in diesem Falle ist aber darin gelegen, daß bei der rechtsseitigen Sinusthrombose nach vollzogener Sinusoperation am 16. Tage Symptome auftraten — wie die rechtsseitige Hemiplegie, sensorische und motorische Aphasie —, die auf eine linksseitige Schläfenlappenerkrankung (Brocaische Windung) schließen ließen.

*Nach dem klinischen Bilde und dem Verlaufe müssen wir an eine von der Sinusthrombose ausgehende Druckwirkung oder an einen toxischen Einfluß denken, welcher sich am intensivsten auf dem linken Schläfenlappen zeigte.*

V.

(Aus dem Siegmund- und Adele-Bródy-Kinderhospital zu Budapest
[Direktor: Univ.-Dozent Dr. *Julius Grósz*].)

# Über die Röntgentherapie der kindlichen Tuberkulose.

Von

Dr. ARMIN WEISZ,
Primarius des Röntgenlaboratoriums.

Die tuberkulotische Infektion nimmt in den allermeisten Fällen im Kindesalter ihren Anfang. Die Infektionskrankheiten des Kindesalters (vor allem Morbillen und Pertussis) schwächen die Widerstandsfähigkeit des Organismus in einem solchen Grade, daß die tuberkulotische Infektion in dem Organismus mit geringer Immunität einen fruchtbaren Boden findet. Die erste Infektion erleidet der Organismus im Kindesalter, und in dieser Periode sind auch die damit einhergehenden Verheerungen am schwersten. Gegenüber diesem traurigen Bild der Verheerung sehen wir aber andererseits, daß die kindliche Tuberkulose in hohem Maße zur Ausheilung neigt, so daß die Behandlung des Leidens in dieser Periode eine überaus dankbare Aufgabe darstellt. Aus diesem Grunde müssen wir im Kindesalter jedes prophylaktische und therapeutische Verfahren ausnützen, durch das wir die Tuberkuloseinfektion verhindern oder die Verheerung des entwickelten Krankheitsbildes vermindern können. Heute wissen wir bereits, daß die Tuberkulose nicht die Erkrankung eines Organs ist, sondern immer den ganzen Organismus betrifft, und daß die Behandlung des örtlichen Krankheitsherdes eine ungenügende Therapie darstellt. Die Therapie hat sich auf den gesamten Organismus zu erstrecken und muß so geartet sein, daß sie nebst Beeinflussung des örtlichen Krankheitsherdes im ganzen Organismus eine allgemeine Reaktion auszulösen vermag.

In jüngster Zeit hat sich im Kampfe gegen die Tuberkulose die Röntgentherapie zu einem bedeutsamen Faktor entwickelt, und zwar infolge ihrer Fähigkeit, im Wege der Beeinflussung des lokalen Herdes auch eine allgemeine Reaktion hervorrufen zu können. Es ist noch nicht endgültig geklärt, auf welche Weise die Röntgenstrahlen auf die Tuberkulose eine Wirkung ausüben. Fest steht nur so viel, daß die Röntgenstrahlen keine bakterizide Wirkung haben und auf den Kochschen Bazillus keine direkte Wirkung ausüben. Tierversuche und klinische Erfahrungen

zeigen, daß die Röntgenstrahlen bloß auf das durch den Tuberkelbazillus verursachte spezifische Granulationsgewebe wirken und zwar dadurch, daß sie es zum Vernarben bringen, das heißt die natürliche Heilung nachahmen können. Im Verlaufe der natürlichen Heilung des tuberkulotischen Granulationsgewebes strebt der Organismus eine bindegewebige Vernarbung an, durch welche der Krankheitsherd verkapselt und vom Nachbargewebe abgeschlossen wird. In diesem natürlichen Heilunsgprozeß kommt uns die Röntgentherapie zu Hilfe.

Der tuberkulotische Krankheitsherd besteht aus Epitheloid- und Riesenzellen, deren Zentrum sich verkäst. Laut der neuesten Auffassung besitzen die Epitheloidzellen im Heilungsprozeß eine sehr wichtige Rolle. Diese Zellen, aus deren Einschmelzung die Riesenzellen hervorgehen, haben eine phagozitäre Wirkung und vernichten die Tuberkelbazillen. Sie sind bindegewebigen Ursprungs, und laut *Stephan* vermögen die Röntgenstrahlen die Funktion dieser Zellen zu steigern und solcherart einesteils die Vernichtung des Tuberkelbazillus, andernteils durch Verstärkung der Tätigkeit der Fibroblasten die Vernarbung zu fördern.

Laut *de la Camp* und *Bacmeister* ist das Granulationsgewebe den Röntgenstrahlen gegenüber empfindlicher als andere Gewebe, so vor allem das Bindegewebe. Wir wollen mit der Röntgentherapie die tuberkulöse Granulation beeinflussen, diese in Narbengewebe verwandeln, und trachten gleichzeitig, mit der Vernichtung dieser Gewebselemente im Organismus eine allgemeine Wirkung herbeizuführen.

Nicht jeder Organismus reagiert in gleicher Weise auf die tuberkulöse Infektion; die Tuberkulose erscheint nicht in allen Organismen in derselben Form, ebensowenig im klinischen Bild wie im Bezug auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen. Dies gilt für die Lungentuberkulose ebenso wie für die in den Drüsen, im Knochen oder wo immer auftretenden tuberkulösen Veränderungen. Auf die tuberkulöse Infektion reagiert der Organismus in zweierlei Formen: durch Exsudatbildung bei der sogenannten exsudativen Form oder in einer mit Zellenvermehrung und Bildung von Granulationsgewebe einhergehenden, sogenannten produktiven Form. Es kann hier nicht meine Absicht bilden, in diesem Referat das klinische und pathologische Bild der beiden Tuberkuloseformen in ihren Einzelheiten vorzuführen und die Unterschiede zwischen beiden hervorzuheben. Die beiden Erscheinungsformen lassen sich zudem auch nicht immer scharf voneinander abgrenzen. Sie gehen sehr häufig Kombinationen ein, und je nachdem, welcher Typus dominiert, nennen wir das Bild eine vorwiegend exsudative oder vorwiegend produktive Form. Die zwei Erscheinungsformen

können nicht nur im klinischen und pathologischen Bild, sondern auch in der Röntgendiagnostik der Lunge, so auch im Röntgenbild der Knochen und Gelenke unterschieden werden. Die Differentialdiagnostik besitzt auch vom Gesichtspunkte der Röntgentherapie große Bedeutung. Aus dem klinischen Bild wissen wir, daß die produktive Form mehr zur Vernarbung, die exsudative zur Verkäsung und zum Zerfall Neigung zeigt. Wie schon oben erwähnt, suchen wir durch die Röntgentherapie die Vernarbung, d. h. den natürlichen Heilungsprozeß zu fördern bzw. nachzuahmen, und so ergibt es sich von selbst, daß wir für die Röntgentherapie in erster Reihe die mehr zur Vernarbung neigenden, produktiven Formen und auch unter diesen hauptsächlich die langsam um sich greifenden oder in ihrer Progression zeitweise stillstehenden als geeignet betrachten werden, und daß wir aus dem Aktionskreis der Röntgentherapie alle jene Formen der Tuberkulose ausscheiden, die zur Exsudatbildung, Verkäsung und zum Zerfall inklinieren. Doch ebenso wie im klinischen, pathologisch-anatomischen und radiologischen Bild die scharfe Abgrenzung sich nicht stets durchführen läßt, so kann auch die röntgentherapeutische Indikation nicht in allen Fällen präzis umschrieben werden, vielmehr können wir auch in den gemischten Formen die Therapie fortsetzen und mit entsprechenden Fachkenntnissen auch dort Nutzen stiften, wo die theoretische Erwägung die Röntgentherapie für ungeeignet hält.

Die Röntgenstrahlen wirken nicht elektiv, sondern nur in indirekter Weise auf die Tuberkelbazillen. Bei Untersuchung des bestrahlten tuberkulösen Gewebes findet man, daß die Epitheloidzellen darin einem Schrumpfungsprozeß anheimfallen, wobei das Bindegewebe stark vermehrt und die Tuberkelbazillen von einem starken bindegewebigen Wall umgeben werden. Doch nicht alle Fälle reagieren in der gleichen Weise auf die gleiche Dosis von Röntgenstrahlen. Es kommt vor, daß unter Einwirkung der Röntgenbestrahlung der Kampf zwischen Tuberkelbazillen und Bindegewebswall zum Nachteil des letzteren ausgeht. In diesen Fällen gelingt es den Tuberkelbazillen, den Epitheloidschutzwall durchzubrechen und in das gesunde Bindegewebe zu gelangen; in solchen Fällen tritt eine rasche Verschlimmerung ein, und in unglücklichen Fällen kann sich aus dem lokalen Herd eine Miliartuberkulose entwickeln.

Die Kunst des Röntgenheilverfahrens besteht nun darin, daß wir für jeden einzelnen Fall die wirksame Dosis festzusetzen in der Lage sind, nie unter diesem Schwellenwert bleiben und nur sehr vorsichtig darüber hinausgehen. Bleiben wir hinter dem Schwellenwert zurück, so ist unsere Therapie wirkungslos; über-

schreiten wir ihn in hohem Grade, so können wir sämtliche Gefahren einer raschen und verheerenden Wirkung heraufbeschwören.

Auch die Therapie soll sich dem anatomischen Charakter der Tuberkulose anpassen. Eine Heildosis, die bei jedem Tuberkulosefall einheitlich wirkt, gibt es nicht. Als allgemeine Regel können wir aussprechen, daß die klinisch mehr gutartigen, langsamer verlaufenden und mit geringerer Temperaturerhöhung verbundenen produktiven Formen ein energischeres Vorgehen in der Behandlung zulassen. Diese Formen vertragen in kürzeren Zwischenräumen größere Mengen Röntgenstrahlen als diejenigen, die zur Verkäsung inklinieren und einen Zerfall befürchten lassen. Wir sollen mit unserer Threapie nicht allzu rasche Erfolge anstreben, und eben aus diesem Grunde sollen wir in der Dosierung nicht allzu kühn vorgehen, sonst werden wir uns durch traurige Erfahrungen allzu rasch von der Röntgentherapie der Tuberkulose enttäuscht fühlen. Diese Therapie ahmt den natürlichen Heilungsprozeß nach, muß daher langsam und womöglich ohne stärkere Reaktion ablaufen. Während der Therapie müssen wir den Kranken ständig unter Beobachtung halten; bei Fällen von Lungentuberkulose, deren Behandlung mit Gefahren verbunden ist, ist eine ambulante Durchführung nur dort statthaft, wo die Intelligenz des Kranken und seiner Umgebung die genaue Beobachtung, vor allem eine Temperaturmessung ermöglicht. Bei peripherer Tuberkulose (Drüsen, Haut, Knochen, Gelenke usw.) ist die ambulante Behandlung im allgemeinen zulässig, und in diesen Fällen können wir auch in der Dosierung freier vorgehen, denn hier ist die Gefahr des Zerfalles weniger groß; und selbst wenn ein solcher eintritt, ist seine klinische Bedeutung und auch die Gefahr verhältnismäßig geringer. Wir dürfen von der Röntgentherapie keine rasche Wirkungen erwarten, und wenn auch in vereinzelten Fällen, so bei Tuberkulose der Drüsen und Weichteile oder auch bei der peritonealen Tuberkulose, die Heilung oft frappant rasch vorwärts geht, so müssen wir doch hervorheben, daß die Wirksamkeit der Röntgeneinstrahlung im allgemeinen in einem ebenso langsamen Tempo zur Geltung kommt wie bei andern therapeutischen Methoden. Unter der Einwirkung der Therapie nehmen die Krankheitserscheinungen ab, in erster Reihe vermindert sich das Fieber, oder es hört ganz auf, bei der Lungentuberkulose bleibt das Sputum aus, desgleichen die katarrhalischen Symptome und die Atemgeräusche; bei Erkrankung der Drüsen geht die Schwellung zurück und verschwindet entweder ganz, oder es bleibt an der Stelle des Lymphoms eine hartnarbige Bildung zurück. Die Tuberkulose der Weichteile heilt meistens ohne Hinterlassung von Spuren; desgleichen können auch die Hautveränderungen spurlos oder mit

geringer Vernarbung heilen, das peritoneale Exsudat saugt sich auf, die Anschwellung der Gelenke geht zurück, die Empfindlichkeit schwindet, in den Knochen setzt die Kalkablagerung ein, die vernichteten Knochenbalken können sich von neuem bilden, und die Gewebskonstruktion des Knochens wird wieder normal.

In der Durchführung der Röntgentherapie müssen wir bestrebt sein, gleichzeitig mit der Wirkung der Röntgenstrahlen auch die Immunitätskräfte des Organismus zu steigern und in diesem auch eine allgemeine Reaktion auszulösen. Die Tuberkulose stellt immer eine allgemeine Erkrankung des Organismus dar, wobei die Infektion infolge der Organdisposition sich in einem bestimmten Organ festsetzt. Wenn wir daher einen Erfolg erzielen wollen, müssen wir den ganzen Organismus beeinflussen. Jede nur auf örtliche Wirkung bedachte Therapie wird sich als unzureichend erweisen. Somit müssen wir eine örtliche und allgemeine Wirkung erreichen, und es ist eine Frage, ob dies sich durch lokale Bestrahlung erreichen läßt. Wir suchen auf verschiedenen Wegen zu der allgemeinen Wirkung zu gelangen, können Kombinationen mit Quarzlichtbehandlung oder mit Tuberkulinkur eingehen; so trachtet *M. Fränkel* durch gleichzeitige Bestrahlung der Milz eine allgemeine Wirkung zu erzielen bzw. die Immunitätskräfte des Organismus zu steigern. *M. Fränkel* ging von der Erwägung aus, er könne durch die Milzbestrahlung den relativen Gehalt des Blutes an Lymphozyten vermehren; im klinischen Bild wird die Lymphozytose als ein günstiges prognostisches Zeichen angesehen.

*Iselin* und *Bier* lenkten unsere Aufmerksamkeit auf den Umstand, daß der kindliche Organismus eine gegen jede Form der Tuberkulose, besonders gegen die Knochen- und Gelenkstuberkulose eine viel größere Immunität besitzt als der Organismus des Erwachsenen. Die kindliche Tuberkulose, insbesondere die sogen. chirurgische Tuberkulose inkliniert sehr stark zur spontanen Heilung und eignet sich aus diesem Grunde für jede konservative Therapie. Die Röntgenstrahlen gehören aber zu den mächtigsten Waffen der konservativen Therapie.

Im Jahre 1921—1922 haben wir in unserem Spital 400 tuberkulöse Kranke mit Röntgenbestrahlung behandelt. Die Patienten, über die ich hier berichte, waren alle jünger als 20 Jahre, können demnach als Fälle jugendlicher oder kindlicher Tuberkulose betrachtet werden. Über die Erkrankungsstellen gibt nachstehende Tabelle Aufschluß:

| Lunge u. Hilus | Drüsen | Knochen | Gelenke | Haut und Weichteile | Sonstige Lokalisation | Zusammen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26 | 270 | 34 | 42 | 16 | 12 | 400 |

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, hat sich unsere Therapie auf die tuberkulöse Erkrankung der meisten Organe erstreckt. Im nachstehenden soll über das in den einzelnen Kategorien befolgte Verfahren und die erzielten Resultate berichtet werden.

Lungenfälle hatten wir verhältnismäßig wenige behandelt. Dies ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, daß unser Spital über keine besondere Tuberkuloseabteilung für liegende Kranke verfügt, so daß die angeführten Fälle fast ausnahmslos ambulant behandelt wurden und die Lungentuberkulose sich, wie schon früher dargelegt wurde, zur ambulanten Behandlung am wenigsten eignet. Außerdem kommen im kindlichen Alter jene chronischen, produktiven und zirrhotischen Formen der Tuberkulose, die sich für die Röntgentherapie am besten eignen würden, seltener vor. Im Kindesalter kommen von Lungenfällen für die Röntgenbehandlung diejenigen am meisten in Betracht, bei denen der Prozeß in den Hilusdrüsen oder in ihrer Nachbarschaft seinen Sitz hat. Der wichtigste, komplementäre Teil des Primärkomplexes im Kindesalter ist die Erkrankung der Hilusdrüsen; so kommt es, daß letztere zumeist im anfänglichen Stadium, in einem für die Therapie günstigsten Zeitpunkte — noch vor der allgemeinen Generalisation — zur Behandlung gelangt. Laut unseren Erfahrungen liefern im Kindesalter das dankbarste Material für die Therapie die Erkrankungen der mediastinalen, peribronchialen und zum Hilus gehörigen Drüsen. Die Beurteilung der Heilung in diesen tiefliegenden Drüsen ist schwierig, doch häufig kündigt das Aufhören der durch die Vergrößerung dieser Drüsen hervorgerufenen Druckerscheinungen eine rasche Besserung des klinischen Bildes an. Außerdem wird uns die serienweise und ständige Röntgenkontrolle den Erfolg oder die Erfolglosigkeit unserer Therapie bestätigen.

Bei Kindern haben wir unsere Therapie hauptsächlich bei Erkrankungen des Hilus und seiner Umgebung angewendet, indem wir die Kranken vorne beiderseits des Sternums, hinten rechts und links von der Wirbelsäule in je zwei kleinen Feldern (8 × 8 cm), also in insgesamt acht Feldern bestrahlten, und zwar mit mittelharten Strahlen, womöglich stets unter 5-mm-Al.Filter. In je einer Sitzung bestrahlten wir zwei Felder in Abständen von je 2 Tagen. Eine Serie dauert mithin 8 Tage. Die Serien wiederholten wir je nach Notwendigkeit nach 4—6 Wochen von der letzten Bestrahlung gerechnet. Bei Anwendung dieser Technik kamen stärkere Reaktionen nicht vor, unsere Kranken reagierten vereinzelt mit geringfügigerer Temperaturerhöhung und in den ersten Tagen mit stärkerem Hustenreiz; doch diese Symptome vergingen rasch und machten einer Besserung im Allgemeinbefinden

des Kranken Platz, die in erster Reihe sich in einer raschen Zunahme der Eßlust, dann in einer Verringerung des Hustenreizes, im Aufhören des oft bellartigen Hustens, in der stufenweisen Befreiung des Atems und Aufhören der Temperaturerhöhungen kundgab. Auch in diesen Fällen kann die Röntgentherapie nie das einzige Heilverfahren sein, sondern wir müssen zugleich mit der Bestrahlung auch den ganzen Organismus behandeln und kräftigen, weshalb wir unsere Therapie am besten mit einer Quarzlicht- oder Tuberkulinbehanldung kombinieren.

An Drüsentuberkulose gelangten 270 Fälle zur Behandlung. Diese sind die dankbarsten Aufgaben für die Röntgentherapie. Es ist ein heute bereits allgemein angenommener Standpunkt, daß die Drüsentuberkulose sich durch Röntgenstrahlen besser heilen läßt als durch operativen Eingriff. Hier erzielt die konservative Therapie ihre größten Erfolge. Bei Jugendlichen, hauptsächlich bei Kindern, tritt die Drüsentuberkulose in äußerst großer Zahl auf, am häufigsten am Halse, seltener unterhalb des Ohres, in der Achselhöhle oder in der Inguinalgegend. Die Drüsen können nicht nur vom pathologischen, sondern auch vom therapeutischen Gesichtspunkte aus in folgende drei Gruppen eingeteilt werden: 1. einfach-hyperplastische Lymphome, 2. vereiterte oder verkäste, aber geschlossene Drüsen, 3. vereiterte, die Haut durchstoßende Drüsengeschwülste. Der Veränderung angemessen, wechselt nicht nur das klinische Bild, sondern auch das röntgentherapeutische Verfahren. Dessenungeachtet eignen sich alle drei Erkrankungsformen gleichermaßen für die Behandlung mit Röntgenstrahlen, am besten natürlich die einfach-hyperplastischen, nicht verkästen Lymphome; diese reagieren am raschesten, ihre Heilung ist die idealste. Nach der Bestrahlung schwellen diese Drüsen oft ein wenig an, die Haut spannt sich über ihnen, in seltenen Fällen wird sie rötlich, und mitunter kündigt eine Temperaturerhöhung den Eintritt der Reaktion an. Diese Anzeichen der sogen. „Frühreaktion" sind günstige Symptome, denn 8—10 Tage nach beendeter Reaktion beginnt die Drüsengeschwulst zurückzugehen, die Drüsen werden unter der Haut leicht beweglich und, wenn sie paketartig zusammengeballt waren, gut voneinander isolierbar. Nach wiederholter Bestrahlung werden die Drüsen härter und saftärmer; sie verkleinern sich allmählich und verschwinden ganz oder sind nur als ganz kleine, harte Narbenbildungen von Erbsen- bis Linsengröße tastbar. Die Therapie muß so lange fortgesetzt werden, bis wir annehmen dürfen, daß alles kranke Gewebe vernichtet ist, sonst tritt eine Rezidive ein.

In der Therapie der vereiterten, fluktuierenden, doch noch

geschlossenen Drüsen, bestand unsere erste Aufgabe stets darin, den vereiterten Drüsenkomplex mittels Punktion abzuleiten, erst dann begannen wir mit der Bestrahlung in ganz kleinen Dosen, eher in geringeren Zeitabständen. In den meisten Fällen ist mit der Vernichtung der Drüsenreste die Eiterneubildung ausgeblieben, und auch hier ging die Heilung glatt vonstatten.

Gelangte der Kranke in unsere Behandlung, wenn die Drüse schon vereitert war und auch die Hautfläche durchstoßen hatte, setzten wir mit der Bestrahlung trotzdem ein. Jedenfalls bestand hier bereits eine gemischte Infektion, und auch die Erfolgsaussichten der Therapie sind geringer oder langsamer. Nach der Bestrahlung geht die Drüsengeschwulst zurück, die Eiterung nimmt ab; dann wird die eiterige Absonderung dünner, seröser, die Granulation lebhafter; später schließt sich die Fistel, und es tritt Vernarbung ein.

Das kosmetische Ergebnis ist in allen Fällen sehr gut; in den ersten zwei Gruppen der Kategorien erfolgt die Heilung ohne jede Läsion der Haut, in der dritten Gruppe bezeichnet eine glatte blasse Narbe die Stelle der fistulösen Drüse. Die Resultate sind so rasch und gut, die Rezidiven so selten, daß die Röntgentherapie der Tuberkuloselymphome volles Bürgerrecht erlangt hat und ihr stets der Vorrang gebührt vor dem chirurgischen Verfahren; je jünger der Patient ist, und seit je kürzerer Zeit die Krankheit bestand, um so rascher ist die Heilung.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen besteht hier darin, daß sie die Granulationsgewebe zerstören, wodurch die Zellen des Granulationsgewebes rasch zerfallen und aufgesaugt werden. Nach alledem greift die Bestrahlung die Tuberkelbazillen selbst nicht an, diese gehen dadurch zugrunde, daß nach Vernichtung des Drüsenkomplexes sie ihren Nährboden verlieren und hierdurch die Möglichkeit ihrer Vermehrung aufhört.

In der Behandlung befolgen wir den Grundsatz, die Drüsen und ihre unmittelbare Umgebung gut durchzustrahlen, wobei die Qualität der Strahlen so gewählt werden muß, daß diese genügend tief eindringen und die in der Muskulatur liegenden Drüsen ausreichend beeinflussen sollen; die Strahlen dürfen also nicht sehr weich, doch andererseits auch nicht sehr hart sein, sonst entfalten sie, die Oberschichten rasch passierend, ihre Wirkung dort, wo diese nicht mehr erforderlich ist. Bei oberflächlich liegenden Drüsen benötigen wir weichere, bei tiefer liegenden härtere Bestrahlung. Wir bestrahlen die Drüsen aus durchschnittlich 23—30 cm Entfernung und benützen je nach Größe und Lage der Drüsen 2—5-mm-Al.Filter. In einer Sitzung bestrahlen wir auch mehrere Drüsen; auf jede Drüse entfällt eine Dosis von

$\frac{1}{3}$—$\frac{1}{4}$, seltener $\frac{1}{2}$ H.E.D. Hierdurch bewirken wir, daß auf der Hautfläche über der Drüse sich keine Reaktion entwickelt oder, wenn eine solche trotzdem eintritt, sie sehr milde und von kurzer Dauer sein wird, so daß die Bestrahlung in Abständen von 2—3 Wochen wiederholt werden kann. Auf der Haut wird sich auch am Schlusse der Behandlung keine Atrophie oder sonstige Röntgenläsion zeigen. Von großen Dosen müssen wir Abstand nehmen, denn nach solchen waren wir zu wiederholten Malen die Zeugen eines raschen Drüsenzerfalles; ebenso traten Eiterung und Fistelbildung auch in solchen Fällen ein, wo wir es mit einfachen hyperplastischen Drüsen zu tun hatten.

Laut unseren Erfahrungen bedarf es zur Heilung der Drüsen im Durchschnitt 5—6 maliger Bestrahlung, nur in selteneren Fällen zieht sich die Behandlung länger hin. Wir müssen mit der Behandlung so lange fortfahren, bis die Drüse vollständig verschwindet oder ganz vernarbt. Stellen wir die Behandlung früher ein, so kann sich leicht eine Rezidive einstellen.

Als unangenehme Folgeerscheinung der Bestrahlung der Halsdrüsen tritt mitunter infolge vorübergehenden Aufhörens der Speicheldrüsentätigkeit im Mund und Rachen Trockenheit, seltener Heiserkeit auf; doch vergehen diese Erscheinungen nach einigen Tagen spurlos. Größere Schädigungen haben wir weder an der Haut noch in den Nachbarorganen beobachtet.

Wir haben auf Grund obiger Prinzipien 270 tuberkulöse Lymphome mit Röntgenstrahlen behandelt; darunter gab es rein hyperplastische 192, vereiterte oder fistulöse 78. Vollständig geheilt wurden bis heute 194, in 51 Fällen wurde Besserung erzielt; das Schicksal der übrigen Patienten ist uns unbekannt, da sie während der Behandlung ausblieben. An Rezidiven wurden 16 verzeichnet. Die Heilung trat überwiegend nach der 5.—6. Bestrahlung ein. Die Bestrahlungen nahmen wir zu Beginn in Abständen von 2—3, später von 4—6 Wochen vor, wobei wir das klinische Bild der einzelnen Fälle und den Allgemeinzustand der Kranken stets vor Augen hielten.

Gegen Tuberkulose der Knochen und Gelenke haben wir 76 Personen behandelt. Die Strahlenbehandlung hat sich auch bei dieser tuberkulösen Erscheinungsform bereits allgemein eingebürgert und ist einer der machtvollsten und vielleicht erfolgreichsten Faktoren der konservativen Therapie geworden. Insbesondere sind erstklassige Erfolge im Kindesalter zu verzeichnen. Bei Beurteilung dieser können wir das Alter gar nicht zu sehr berücksichtigen; in jugendlicherem Alter erweist sich unsere Therapie als weitaus erfolgreicher als in höherem Alter. Auch hier wirken die Röntgenstrahlen örtlich und ist das Wesen der

Wirkung unbekannt. *Chaoul* hält die Wirkung auf die radiosensible Granulation für wahrscheinlich, wogegen andere, darunter auch *Holfelder*, eine narbige Schrumpfung der Epitheloidzellen mit gewaltiger Vermehrung des Bindegewebes annehmen, wodurch die Tuberkelbazillen fest eingekapselt werden. Auch bei diesen Erkrankungsformen kommen wir mit alleiniger Hilfe der Röntgentherapie, deren Wirkung lokal ist, nicht ans Ziel. Diese Behandlung müssen wir mit anderen, konservativen, seltener operativen Verfahren kombinieren. Die Röntgentherapie ist bloß ein Kettenglied in der allgemeinen Therapie, dem aber eine große Rolle zukommt. Die Strahlenbehandlung kombinieren wir mit Fixierungsverbänden, Bierscher Staaungsbehandlung, Sonnenkur oder Quarzbehandlung, eventuell mit irgendeiner spezifischen Tuberkulinkur. In vielen Fällen können wir, wenn eine große Sequesterbildung auftritt, auch den operativen Eingriff nicht umgehen, obwohl unsere Erfahrungen besagen, daß sich im jugendlichen Alter, selbst bei größerer Sequesterbildung, der Eingriff vermeiden läßt, das Sequester sich beruhigt und, wenn es kleiner ist, im Verlaufe der Heilung meistens spurlos aufgesaugt wird.

In der Behandlung der Knochen- und Gelenkstuberkulose des jugendlichen Alters ist die Röntgentherapie immer indiziert, ohne Rücksicht auf Stelle oder Ausdehnung der Krankheit. Nach dem Vorbild der Klassifizierung der Lungentuberkulose versuchen wir auch auf diesem Gebiete, die Krankheit auf Grund genauer Röntgenaufnahmen in eine produktiv-zirrhotische oder eine exsudative Gruppe einzuteilen. Auch in diesem Belange kann nicht die Aufzählung der Klassifikationskriterien mein Ziel sein; ich wünsche bloß zu bemerken, daß dies in den meisten Fällen auf dieselbe Art gelingt wie bei der Klassifizierung der Lungentuberkulose. Und wenn sich die Knochen- und Gelenktuberkulose einer Lungentuberkulose zugesellt, nimmt sie genau solchen Charakter an wie die Lungentuberkulose. Unsere Erfahrungen gehen dahin, daß die zirrhotischen Formen auch bei den Knochen- und Gelenkserkrankungen besser reagieren und rascher heilen, obwohl hier auch die exsudativen Formen günstigere Resultate aufzuweisen vermögen. Je jünger der Patient und je kleiner der angegriffene Knochen oder das Gelenk ist, um so rascher und vollständiger ist die Heilung. Interessant ist auch unsere Erfahrung, daß bei den Erkrankungen der Klein- und Großgelenke der oberen Extremitäten die Resultate um vieles besser sind als bei den Erkrankungen derjenigen der unteren Extremitäten. Eine Störung des Wachstums haben wir nach unserer Therapie, selbst bei ganz jungen Knochen, die wir bestrahlt haben, niemals beobachtet; allerdings haben wir auch

nie mit so großen Dosen gearbeitet, daß sie die Lebensfähigkeit des Knochens hätte beeinträchtigen oder stören können; wenn im Wachstum eine Störung auftrat, so war dies immer nachweislich eine Folge der Krankheit und nicht unserer Therapie.

In der Behandlung besitzt die entsprechende Dosierung und Technik eine überaus große Bedeutung. Eine einheitliche Dosis gibt es auch hier nicht. Jeder Fall muß individuell beurteilt werden, jeder Fall erheischt einen besonderen Heilungsplan. Wir sind der Ansicht, daß jede kranke Stelle mit homogener Bestrahlung vollständig durchgestrahlt werden muß, und zwar so, daß die Haut nicht angegriffen wird und eine entsprechende Strahlenmenge in die Tiefe gelangt. Für die Behandlung können wir nur Leitsätze aufstellen, denen wir uns nach Möglichkeit anpassen. Mit großen Dosen arbeiten wir auch hier nicht und nehmen den Standpunkt derjenigen Autoren ein, die auch hier auf einmal nicht mehr als 30—40 % H.E.D. der kranken Stelle zuweisen und auch dies womöglich von mehreren Seiten aus nahen Feldern, und nur seltener zum „Fernfeld" greifen, wenn nämlich die homogene Durchstrahlung anders technisch nicht gelöst werden kann. Die geistvolle „Felderwahl" *Holfelders* ist in den meisten Fällen ein glänzender Wegweiser für die richtige Dosierung. Die Therapie der Knochen- und Gelenkstuberkulose ist eine „Tiefentherapie", zu ihrer Ausführung benötigen wir härtere Strahlung und oft stärkere Filtrierung. Der Tiefe und Größe der zu durchstrahlenden Stelle angemessen, verwendeten wir weichere oder härtere Bestrahlungen bei geringerer oder stärkerer Filtrierung. Als Filter benützten wir 2—5 mm Al. oder 0,5 Zink, uns stets auf Grund obiger Prinzipien an den betreffenden Fall haltend. Während der Behandlung darf neben der allgemeinen Therapie auch die Orthopädbehandlung nicht vernachlässigt werden. Nach der Behandlung beobachten wir eine gelinde Reaktion, die in geringem Fieber, mildem Schmerzgefühl oder bei offenem Karies in stärkerer Sekretabsonderung zutage tritt. Die Reaktion dauert 2—3 Wochen, und wenn erforderlich, kann die therapeutische Bestrahlung nach 4—6 Wochen wiederholt werden. Nach kürzerer oder längerer Behandlung nehmen die subjektiven Klagen ab und hören dann auch ganz auf. Die Anschwellung verschwindet, die Heilung des Knochens erfolgt durch Osteosklerose. Bei entsprechender orthopädischer Behandlung erhalten wir bei jugendlichen Personen in Fällen erster Erkrankung meistens funktionsfähige oder in ihrer Funktion nur wenig behinderte Gelenke. Natürlich darf man ein solches Ergebnis nicht erwarten, wenn schon vor der Behandlung eine große Knochenzerstörung stattgefunden hat; hier wird auch die ruhige, schmerz-

und reaktionslose, in richtiger Einstellung zustande gekommene Ankylose als gutes Resultat anzusehen sein.

Soweit wir unsere Statistik — handelt es sich doch um ambulantes Material — zu kontrollieren in der Lage waren, dürfen wir von den 76 behandelten Fällen 24 als geheilt bezeichnen, während in 18 Fällen eine anhaltende Besserung beobachtet werden konnte; diese wurden gemeinsam mit den übrigen, zur Behandlung sich einfindenden Kranken weiter behandelt. Leider sind unsere Kranken zum Teil im Verlaufe der Behandlung ausgeblieben, so daß wir von ihrem Zustand nicht mehr Kenntnis zu erhalten vermochten.

Bei der Tuberkulose der Haut und der Weichteile wie bei den verschiedenen Arten des Lupus, bei der Behandlung von skrophulodermatischen Hautbezirken, ferner bei der Therapie der tendovaginalen Tuberkulose haben wir stets mit Oberflächenbestrahlung günstige Erfolge erzielt. Wir belegten bei jeder Gelegenheit je eine Hautfläche mit $\frac{1}{3}$—$\frac{1}{4}$ H.E.D. unter 2—3-mm-Al.Filter. Die Bestrahlungen wiederholten wir in Abständen von 3—4 Wochen, wobei wir darauf achteten, daß die Haut keine Röntgenschädigung erfahre, und daß nach der Abheilung eine tunlichst weiche und glatte Narbe zurückbleibe.

Seltener verwendeten wir die therapeutische Bestrahlung bei tuberkulöser Peritonitis; doch sind unsere in dieser Richtung erreichten Resultate dermaßen verheißungsvoll, daß wir die Therapie in jedem neuen Falle anzuwenden gedenken. In mehreren Fällen haben wir das Ausbleiben der Flüssigkeitsbildung, das Aufhören von Fieber und Schmerzen und im Anschluß hieran die rasche Besserung des Kräftezustandes des Kranken beobachtet. Wir befolgten die Technik, an 2—3 aufeinanderfolgenden Tagen den Bauch von vorn und von hinten in 4—4, also insgesamt 8 Feldern aus einer Entfernung von 23 cm unter 5-mm-Al.Filter zu bestrahlen. In einigen Fällen bestrahlten wir die Patienten aus beiden Richtungen in 50 cm Entfernung, indessen war die Reaktion so stark, daß unserer Ansicht nach das ersterwähnte Verfahren zweckmäßiger ist.

Wiederholt haben wir die schmerzstillende Wirkung der Röntgenstrahlen wahrgenommen, insbesondere in Fällen von Pleuritis sicca und adhaesiva; 1—2 Bestrahlungen führten ein rasches Aufhören des Schmerzes und des Hustenreizes herbei.

Wie ersichtlich, bietet uns die Therapie der Tuberkulose ein riesiges Gebiet der Tätigkeit, auf dem wir sehr verheißungsvolle Ergebnisse erzielt haben. Heute sind wir schon über den Anfang hinaus, das Stadium der Experimente ist hinter uns, und nun können wir mit festgefügtem Wissen und bestimmten Prinzipien den Kampf aussichtsvoll gegen die furchtbaren Verheerungen der Tuberkulose aufnehmen.

---

VI.

(Aus dem Siegmund- und Adele-Bródy-Kinderhospital zu Budapest [Direktor: Univ.-Dozent Dr. *Julius Grósz*].)

# Über Resistenzänderungen der roten Blutkörperchen gegen hypotonische Salzlösungen im Säuglings- und Kindesalter.

Von

Oberarzt Dr. D. ACÉL,
Vorstand des Laboratoriums.

Von den Resistenzänderungen der roten Blutkörperchen im Säuglings- und Kindesalter wissen wir bisher wenig. Und doch könnte die Beschäftigung mit derselben eine dankbare Sache sein, wie sie auch in der Pathologie der Erwachsenen ein dankbares Forschungsgebiet bietet. Im allgemeinen nimmt man an, daß die roten Blutkörperchen im Kindesalter widerstandsfähiger sind als bei den Erwachsenen, obgleich das Gegenteil [1]) auch schon behauptet wurde. *L. von Liebermann* [2]) erwähnt in seiner Mitteilung über eine neue quantitative Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen, daß die roten Blutkörperchen bei gesunden Menschen gegen 0,5 %ige Kochsalzlösung ganz oder wenigstens in 90 % widerstandsfähig sind. Diese Ergebnisse wurden bei Menschen von 3—91 Jahren gewonnen, und so war zwischen den einzelnen Altersstufen kein Resistenzunterschied nachweisbar. Erst später, als ich mit dieser quantitativen Methode Untersuchungen veranstaltete und bei den Untersuchungen eine ganze Reihe hypotonischer Kochsalzlösungen anwandte, ergaben sich Unterschiede nicht nur zwischen kranken und gesunden Individuen im Säuglings- und Kindesalter, sondern es war auch ein ausgesprochener Unterschied zwischen der Resistenz der roten Blutkörperchen bei Erwachsenen und bei Kindern bzw. Säuglingen.

Diese Daten beziehen sich teilweise auf gesunde, teilweise auf an verschiedenen Krankheiten leidende Kinder und Säuglinge.

---

[1]) *Chanel*, zit. n. *Hamburger*, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Bd. I. S. 363.

[2]) Biol. Centralblatt. Bd. 32. N. 12. — Dtsch. med. Woch. 1912. Nr. 10.

Als gesund wurden nur solche (mit Muttermilch genährte) Säuglinge und Kinder betrachtet, die man auch nach gründlicher ärztlicher Untersuchung gesund ansehen konnte, und die ganz ohne jegliche Beschwerde waren.

Der Gang der Untersuchung war folgender: ein Tropfen frisches Blut des zu untersuchenden Kindes oder Säuglings wurde mit 2,5 cmm der betreffenden Kochsalzlösung 2 Minuten lang geschüttelt; nach 2 Minuten wird 2,5 cmm 1,5 %ige Kochsalzlösung hinzugefügt und das Ganze stark zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren waren folgende 3 Fälle möglich: 1. die Flüssigkeit ist rot geworden, und unter der Flüssigkeit war kein Sediment wahrnehmbar; 2. die Flüssigkeit war farblos geblieben, und das Sediment enthielt sämtliche rote Blutkörperchen; 3. neben größerer oder geringerer Rotfärbung der Flüssigkeit ist auch eine kleinere oder größere Menge Sediment vorhanden. Im ersten Falle wurden alle roten Blutkörperchen gelöst, die Resistenz war also 0 %; im zweiten waren alle roten Blutkörperchen resistent, die Resistenz war also 100 %; und im dritten Falle können wir die Prozentzahl der resistenten roten Blutkörperchen folgendermaßen ausrechnen: die Flüssigkeit wird abgegossen und zu dem Sediment 5 cmm destilliertes Wasser gegeben und die resistenten roten Blutkörperchen aufgelöst. Die zwei so gewonnenen rotgefärbten Flüssigkeiten werden miteinander verglichen, indem man zu der dunkler gefärbten so lange destilliertes Wasser gibt, bis ihre Farbe mit der Farbe der anderen übereinstimmt. Daraus kann nachher das Verhältnis zwischen sich lösenden (nicht resistenten) und sich nicht lösenden (resistenten) roten Blutkörperchen ausgerechnet werden.

Mit dieser Methode habe ich 40 kranke und 21 gesunde Kinder und Säuglinge untersucht. Die Zahl der Untersuchungen ist nicht groß, aber — wie die unten folgenden Tabellen zeigen — die Resultate sind übereinstimmend genug, um aus ihnen gewisse Folgerungen ziehen zu können. Die Bestätigung bzw. ausführlichere Bearbeitung dieser allgemeinen Folgerungen wäre sehr wichtig. Die Durchprüfung eines umfangreicheren Materials wäre von großer Bedeutung auch deshalb, damit man die die Resistenz der roten Blutkörperchen beeinflussenden sonstigen Faktoren auch in Betracht ziehen könnte. Die Resultate der Untersuchungen mit gesunden Kindern und Säuglingen sind folgende:

*Tabelle I.*

| Alter | 0,5 % | 0,45 % | 0,425 % | 0,4 % |
|---|---|---|---|---|
| | Kochsalzlösung Resistenz in Prozenten | | | |
| 17 Tage . . . | 100 | 100 | 71,4 | 55 |
| 1 Monat . . . | 100 | 100 | 60 | 52,8 |
| 1½ Monate . | 100 | 100 | 81 | 80 |
| 2 ,, . | 100 | 100 | 78 | 62 |
| 4 ,, . | 100 | 100 | 63 | 64 |
| 6 ,, . | 100 | 100 | 80,9 | 67,9 |
| 6½ ,, . | 100 | 81,8 | 81 | 60 |
| 8 ,, . | 100 | 84 | 72 | 56 |
| 11 ,, . | 100 | 72 | 60 | 50 |
| 16 ,, . | 100 | 80 | 77,7 | — |
| 18 ,, . | 100 | 65 | 60 | 52 |
| 2 Jahre . . . | 100 | 72 | 68 | 54 |
| 4 ,, . . . | 100 | 100 | 80 | 40 |
| 7 ,, . . . | 100 | 86 | 87 | 30 |
| 9 ,, . . . | 100 | 100 | 80 | 8,1 |
| 10 ,, . . . | 100 | 100 | 78 | 30 |
| 12 ,, . . . | 100 | 100 | 84,33 | 39 |
| 12 ,, . . . | 100 | 92 | 80 | 30 |
| 13 ,, . . . | 100 | 100 | 81,1 | 0 |
| 14 ,, . . . | 100 | 80 | 65 | 20 |
| 17 ,, . . . | 100 | 61,4 | 22,6 | 0 |

Mit der *Liebermann*schen Methode habe ich bei gesunden Erwachsenen Resistenzprüfungen vorgenommen und die Resultate zeigten, daß die roten Blutkörperchen der Erwachsenen gegen 0,5 % ige Kochsalzlösung in 100 % resistent sind, nur ganz ausnahmsweise lösen sich einige Prozente. Die Zahl der resistenten roten Blutkörperchen war gegen 0,45 % ige Kochsalzlösung 25—65 % und gegen 0,425 % ige 20—50 %. Gegen 0,4 % ige Kochsalzlösung waren die roten Blutkörperchen in 0—30 % resistent, und nur ganz ausnahmsweise stieg die Resistenz bis 40 %. Die bei Kindern und Säuglingen gewonnenen Resultate zeigten, daß bei allen untersuchten Kindern gegen 0,5 % ige Kochsalzlösung sämtliche roten Blutkörperchen resistent waren. Gegen 0,45 % ige Kochsalzlösung zeigten die roten Blutkörperchen bis zum 14. Lebensjahre eine 100 % ige oder mindestens 70 % ige Resistenz (von einem Fall abgesehen), was, mit der Resistenz der

Erwachsenen verglichen, eine große Resistenzsteigerung bedeutet. Gegen 0,425 % ige Kochsalzlösung waren die untersuchten roten Blutkörperchen größtenteils resistent, und dasselbe war auch gegen 0,4 % ige Kochsalzlösung zu beobachten, wo bis zum zweiten Lebensjahre mehr als die Hälfte der roten Blutkörperchen resistent ist. Vom zweiten Jahre an nimmt diese Zahl allmählich ab. Bei den zwei Kochsalzlösungen geringerer Konzentration ist gut sichtbar, daß hier die roten Blutkörperchen der Kinder und Säuglinge resistenter sind als die der Erwachsenen. Bei der Salzlösung geringster Konzentration (0,4 %) ist auch die Tendenz zu sehen, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen mit dem Alter abnimmt und sich allmählich den Werten der Erwachsenen nähert.

In folgender Tabelle sind die Resultate zusammengestellt, die bei der Untersuchung an verschiedenen Krankheiten leidender Kinder und Säuglinge gewonnen sind.

*Tabelle II.*

| | Krankheit | Alter | 0,5 % | 0,45 % | 0,425 % | 0,4 % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Kochsalzlösung Resistenz in Prozenten | | | |
| 1. | Lues . . . . | 2 Monate | 100 | 94 | — | — |
| 2. | ,, . . . . | 3 ,, | 100 | 50 | — | — |
| 3. | ,, . . . . | 4 ,, | 100 | 100 | — | — |
| 4. | ,, . . . . | 6 ,, | 100 | 60 | 40 | 32 |
| 5. | ,, . . . . | 6½ ,, | 100 | 80 | 58 | 40 |
| 6. | Dekomposition | 2 ,, | — | 56,5 | 19,3 | 16,6 |
| 7. | ,, | 5 ,, | 100 | 100 | 48 | 45 |
| 8. | ,, | 8 ,, | 100 | 62 | 50 | — |
| 9. | Dyspepsie . . | 3 ,, | 100 | 78 | 77 | — |
| 10. | ,, . . | 4 ,, | 94 | 70 | 52 | — |
| 11. | Spasmophilie | 3 ,, | 100 | 100 | 50 | 46 |
| 12. | Bronchitis . | 3 ,, | 100 | 100 | — | — |
| 13. | ,, . . | 2½ Jahre | 100 | 83 | 73 | 16 |
| 14. | ,, . . | 3 ,, | 100 | 72 | 60 | 24 |
| 15. | Pneumonie . | 3 ,, | 100 | 80 | 60 | 30 |
| 16. | ,, . | 8 ,, | 90 | 64 | 36 | — |
| 17. | ,, . | 8 ,, | 100 | 100 | 84 | 30 |
| 18. | ,, . | 10 ,, | 100 | 74 | 60 | 24 |
| 19. | Sarkoma . . | 2½ ,, | 100 | 100 | 73 | 11,5 |
| 20. | ,, . . | 4 ,, | 100 | 80 | 70 | 30 |

| | Krankheit | Alter | 0,5 % | 0,45 % | 0,425 % | 0,4 % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Kochsalzlösung | | | |
| | | | Resistenz in Prozenten | | | |
| 21. | Tbc. pulm. . | 5 Jahre | 100 | 72 | 50 | 34 |
| 22. | ,, . | 5 ,, | 100 | 60 | 32 | 10 |
| 23. | ,, . | 8 ,, | 90 | 56 | 40 | 16 |
| 24. | ,, . | 10 ,, | 90 | 46 | 38 | 8 |
| 25. | ,, . | 2 ,, | 100 | 80 | 64 | 40 |
| 26. | Karies . . . . | 8 ,, | 100 | 100 | 71,4 | 7,4 |
| 27. | ,, . . . . | 11 ,, | 100 | 88 | 61 | 10 |
| 28. | Nephritis . . | 8 ,, | 100 | 90 | 62 | 30 |
| 29. | ,, . . | 10 ,, | 100 | 100 | 36 | 20 |
| 30. | ,, . . | 16 ,, | 100 | 100 | 23 | 10 |
| 31. | Diabetes . . | 5 ,, | 100 | 100 | 58 | 40 |
| 32. | ,, . . | 14 ,, | 100 | 90 | — | 0 |
| 33. | Osteomyelitis. | 16 ,, | 100 | 100 | 61 | 9,9 |
| 34. | Morbilli . . . | 6 1/2 ,, | — | 68 | 66 | 43 |
| 35. | ,, . | 8 ,, | 100 | 100 | 76 | 30 |
| 36. | Neurasthenie | 8 ,, | 100 | 100 | — | 20 |
| 37. | ,, | 8 ,, | — | 50 | 24 | 0 |
| 38. | Morbus Stilleri | 6 1/2 ,, | — | 68,3 | 66 | 43 |
| 39. | Hydrozephalus | 10 Monate | 100 | 90 | 76 | 52 |
| 40. | ,, | 3 Jahre | 100 | 86 | 68 | 30 |

Die geringe Zahl der bearbeiteten Fälle berechtigt uns nicht, aus der Resistenzprüfung der roten Blutkörperchen auf die einzelnen Krankheiten Folgerungen zu ziehen. Das kann um so weniger geschehen, weil, wie die bisherigen Untersuchungen zeigen, die Resistenz der roten Blutkörperchen sich bei den verschiedensten Krankheiten vermindern kann und sich auch in den meisten Fällen vermindert. Ich möchte eher betonen, daß bei der Prüfung der roten Blutkörperchen von Kindern und Säuglingen die Resistenz immer mit der Resistenz der roten Blutkörperchen gesunder Kinder und Säuglinge von gleichem Alter verglichen werden soll, und nicht mit einer fixen Zahl, wie man es bei den Erwachsenen zu tun pflegt. Wie wir weiter oben gesehen haben, sind nämlich die roten Blutkörperchen von Kindern und Säuglingen gegen hypotonische Kochsalzlösungen nicht nur resistenter als bei den Erwachsenen, sondern es scheint auch, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen mit dem Alter sich allmählich den Werten der Erwachsenen nähert.

VII.

(Aus dem Siegmund- und Adele-Bródy-Kinderhospital zu Budapest
[Direktor: Univ.-Dozent Dr. *Julius Grósz*].)

# Tetanische Krampfzustände im Bereich des autonomen Nervensystems.

Von

Dr. FRANZ GROSZMANN,
Primararzt der Poliklinik.

Während die Untersuchungen zur Klarstellung der Ätiologie und Pathogenese der Spasmophilie noch im Gange sind, stimmen alle Autoren darin überein, daß sowohl die klinischen Symptome der manifesten als auch die Zeichen der latenten Tetanie einen einheitlichen Komplex darstellen, welcher heute bereits als endgültig umschrieben betrachtet wird. Wohl lassen die neugewonnenen Ergebnisse über die verschiedenen Formen der experimentellen Tetanie (parathyreoprive, Hyperventilations-, Guanidin- und Säuretetanie) manchen neuen Einblick in die Pathologie der Tetanie, so erscheint es dennoch als sehr fraglich, ob diese Resultate die Bausteine bilden werden, auf welchen das einheitliche nosologische Gefüge der Spasmophilie aufgebaut werden kann.

Seit der klassischen Beschreibung *Escherichs* und der präzisen Definition *Thimichs*, der den Begriff der Spasmophilie zum erstenmal systematisch begründete, ist eigentlich kein wesentlicher Fortschritt zu verzeichnen, höchstens daß durch eine unwesentliche Modifizierung der Untersuchungsmethoden und eine neue Gruppierung der manifesten Symptome etwas Neues hinzugetreten ist. —

Während wir bei der latenten Spasmophilie durch das klassische intermediäre Trias ein sicheres und verläßliches Kennzeichen für die erhöhte Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven und der quergestreiften Muskulatur besitzen, beruhen unsere Kenntnisse über den Zustand des autonomen Systems und der in dessen Gebiet gehörenden glatten Muskelelemente auf einer ziemlich unsicheren Grundlage. Das ist auch gar nicht zu ver-

wundern, wenn man bedenkt, daß unsere Kenntnisse über die Physiologie und Pathologie des vegetativen Nervensystems trotz der auch heute noch emsig geführten Forschung recht lückenhaft sind, so daß wir bei der Beurteilung der vegetativen Funktionen, bei der Bestimmung des Erregbarkeitszustandes der vegetativen Organe und Zentren, eigentlich nur auf Stigmen angewiesen sind, deren Verläßlichkeit sicherlich manches zu wünschen übrig läßt. Zwar sind manifeste Symptome auf dem Gebiete des vegetativen Nervensystems schon öfters beobachtet worden (so insbesondere Blasen- und Mastdarmsphinktertetanie, Ösophagismus, Pylorus-, Darm-, Broncho-, Herztetanie und Iriskrampf), die präzise klinische Symptomatologie derselben ist aber bei weitem noch nicht klargestellt. Vielleicht wird einer oder der andere unserer Krankheitsfälle zur Ergänzung dieser Symptomatologie etwas beitragen.

Beim ersten Falle, bei einem an latenter Spasmophilie leidenden Kinde (18 Monate alt), wurde eine radiologisch festgestellte spastische Magenkontraktur beobachtet.

Die Frage, ob die Ursache dieser spastischen Kontraktur mit der Spasmophilie des Kindes zusammenhängt oder davon ganz unabhängig, in der inkoordinierten Funktion des Vagus- oder Sympathikussystems, im Magen selbst oder außerhalb desselben zu suchen ist, soll in der Epikrise des hier folgenden Falles besprochen werden.

L. Ludwig, ein 18 Monate altes Kind, wurde von seinem Vater mit der Beschwerde auf die innere Abteilung unseres Krankenhauses gebracht, es solle schon seit Wochen öfters, sofort nach der Mahlzeit erbrochen haben. Was seine früheren Erkrankungen betrifft, soll das Kind einmal eine Pneumonie und seit dem sechsten Monate Ohnmachtsanfälle erlitten haben, die, nach der Beschreibung des Vaters, laryngospastische Anfälle gewesen zu sein scheinen. — Die Eltern sind gesund, ein Bruder hat vom 5.—10. Lebensjahre epileptische Krämpfe gehabt, jetzt ist er 18 Jahre alt und gesund. Das Kind wurde 12 Monate lang gestillt. Objektiv handelt es sich um ein schwach entwickeltes, abgemagertes Kind von 9000 g Gewicht und rachitischem Knochensystem. Der Leib ist eingezogen, weich, nirgends druckempfindlich, eine anormale Resistenz ist nirgends zu fühlen. — Brustorgane ohne Befund, Sehnenreflexe gesteigert, Chvostek positiv. Lebhafter Dermographismus, normaler Puls und Temperatur. Im Urin keine pathologische Bestandteile. Das Kind ist lebhaft, lustig, macht keinen schwerkranken Eindruck. Röntgenuntersuchung: Es konnten nur 3 Löffel Bismutbrei dem Kinde verabreicht werden, im Magen war ein etwa 2—3 cm hoher Bismutschatten sichtbar, der dem oberen und mittleren Drittel des Magens entsprechend spitzig endet (Sanduhrmagen). Daß die im unteren Teile des oberen Drittels des Magens befindliche Verengerung nicht funktionell bedingt sein dürfte, darauf schien die große Erweiterung

des unteren Drittels des Ösophagus hinzuweisen, welche am Röntgenschirm auch noch längere Zeit nach Einnahme des Breies zu beobachten ist. Also nach dem Röntgenbefunde befindet sich im unteren Teile des oberen Drittels des Magens eine starke Verengerung, welche auch die breiigen Speisen durchzulassen nicht vermag.

Auf Grund dieser Beobachtung nahmen wir bei unserem Patienten eine Atropinkur mit entsprechenden diätetischen Maßnahmen vor, wie es bei den Symptomen der primären Vagusreizung üblich ist. Doch das Erbrechen bestand weiter, und der Patient kam im Gewicht stark herunter. Die abermals vorgenommene Röntgenuntersuchung zeigte dasselbe Bild wie zuvor. Wir haben uns daher zur Operation entschlossen, die in Chloroform-Äther-Narkose auch ausgeführt wurde (*Fischer*).

Bei Eröffnung der Bauchhöhle fanden wir das Colon transversum gebläht, den linken Leberlappen tiefer reichend als beim Normalen, den Magen aber in normaler Stellung und normaler Weite. Organische Veränderung war weder an der Kardia, noch am Pylorus, noch am Duodenum vorhanden, woraufhin die Bauchhöhle geschlossen wurde. Die Laparatomie hat also erwiesen, daß die radiologisch öfters festgestellte Magenverengerung trotz der im unteren Ösophagusdrittel befindlichen Erweiterung nur eine zeitweise auftretende funktionelle Veränderung war. Die Wunde war nach 8 Tagen per primum geheilt, das Erbrechen aber bestand weiter, trotz der ausgiebigen Atropinkur.

Nach diesem erfolglosen Verfahren tauchte in uns die Frage auf, ob wir es hier nicht mit einer spasmophilen Konstitution und mit einem tetanischen Krampfe des Magens zu tun haben. (Die primären, vagotonischen Spasmen werden bekanntlich von Atropin günstig beeinflußt.) Wir fahndeten daher beim Patienten nach Symptomen latenter Spasmophilie und fanden die Erregbarkeit der peripheren, motorischen Nerven gesteigert. K. S. Z — 1 M., K. Ö. Z. unter 5 M. A. Chvostek ist beständig positiv. Das Trousseausche Phänomen erscheint nach einem etwa 20 Minuten lang dauernden Druck im Sulcus bicip. med.

Wir unternahmen daher bei unserem Patienten eine spasmophile Kur mit hohen Kalziumchloriddosen. Nach 4—5 Tagen verschwand das Erbrechen. Der Patient verblieb, nachdem er von seinem Erbrechen geheilt wurde und auch die Symptome der latenten Spasmophilie schwanden, noch etwa 4 Wochen auf unserer Abteilung.

Bei den bisherigen Mitteilungen erscheint der tetanische Krampf der glatten Muskelelemente gewöhnlich in Begleitung von anderen manifesten tetanischen Symptomen, zu gleicher Zeit. Ein isoliertes Auftreten von tetanischem Krampf der glatten Muskulatur wurde bisher nur ganz selten beobachtet. Bei unserem

Falle mußte also die Frage entschieden werden, ob es sich um eine solche, sich allein auf die glatten Muskelelemente, in diesem Falle auf den Magen lokalisierende manifeste Erscheinung handelt oder nicht.

Wir begegnen in der Literatur nur äußerst selten Fällen von Magentetanie. *Falta* und *Kahn* beobachteten in der *Noorden*schen Klinik eine Magentetanie bei einem Erwachsenen, die sich in einer tetanischen Einziehung der kleinen Kurvatur kundgab und am Röntgenschirm noch 15 Minuten nach Einnahme des Breies sichtbar war. Nach weiteren, wiederholt unternommenen Röntgenuntersuchungen konnte man diese Magenveränderungen nicht mehr konstatieren.

In einem anderen, ebenfalls von obigen Autoren beobachteten Falle war der Magen während eines tetanischen Anfalles stark zusammengezogen, sehr klein, so daß er unter dem Rippenbogen ganz verschwunden war. In der Mitte war der Magen sanduhrförmig eingezogen, und der Pylorus war während der ganzen Zeit offen (Spasmus totalis ventriculi et insuffizientia pylori). Mit dem allmählichen Schwinden der tetanischen Symptome hörte auch der Spasmus des Magens auf. Am nächsten steht unserem Krankheitsfalle der Fall von *Oswald-Mayer*. Er hatte bei einem an latenter Spasmophilie leidenden Kinde den Hirschsprungschen Symptomenkomplex beobachtet. Jedoch fehlten manifeste Erscheinungen. Dieser Fall betrifft einen 10 Monate alten, künstlich ernährten Säugling, der plötzlich an Erbrechen, schweren Passagestörungen, Darmblähungen und gesteigerter Peristaltik erkrankte. Am Röntgenschirm ist ein Dauerspasmus der Flexura sygmoidea und starke Erweiterung des Kolons nachweisbar.

Dieser Symptomenkomplex ist beim Patienten öfters aufgetreten und wurde wiederholt röntgenologisch festgestellt. Der Fall heilte auf Belladonna, spasmophile Diät und Kalzium.

Ich teile den Fall deshalb so ausführlich mit, weil ich über eine isolierte, viszerale Tetanie im Kindesalter (ohne andere manifeste tetanische Erscheinungen) nirgends eine Mitteilung fand. Leider sind unsere Kenntnisse über die diagnostischen Zeichen einer latenten Tetanie der Glattmuskulatur noch sehr mangelhaft, so daß wir unseren klinischen und Röntgenbefund ebensowenig als einen Beweis von absolutem Werte betrachten können, wie wir dies auch im Falle *Oswald-Mayers* tun müssen. Eine ganz andere Beurteilung gebührt z. B. der Blasen- und Mastdarmtetanie, die im manifesten eklamptischen Stadium aufzutreten pflegt. In Ermangelung eines sicheren Kennzeichens werden wir daher über unseren Fall

nur eine Vermutung aussprechen können, die aber nicht unbegründet zu sein scheint: nämlich, daß eine bei der latenten Spasmophilie vorhandene funktionelle Kontraktur des Magens als ein Tetaniezustand desselben zu betrachten ist. — Die Physiologie lehrt uns nämlich, daß eine Veränderung im vegetativen Nervensystem und die chemische Beschaffenheit des Magensaftes allein keine radiologisch feststellbare Veränderung des Magens hervorruft. *Lenk* und *Eisler* stellten diesbezüglich Experimente an, und zwar an Hunden, und beobachteten am Röntgenschirm die motorischen und funktionellen Veränderungen. Durch Pilokarpin hervorgerufene Vagusreizung vermochte auch in einem hyperaziden Magen weder einen lokalen Spasmus noch einen Sanduhrmagen hervorzurufen. Ebensowenig konnte weder eine durch Atropin hervorgerufene Vaguslähmung noch eine durch Adrenalin geschaffene Sympathikusreizung eine motorische oder funktionelle Veränderung hervorrufen. — Die klinische Erfahrung aber bestätigte nur teilweise diese Tierexperimente. Zwar ist es leicht möglich, daß bei einem neuropathischen Kinde das autonome Nervensystem auf die motorische Funktion des Magens einen großen Einfluß ausübt (*Bergmann*), doch würde bei einer primären Vagusreizung mit unbekannter Ätiologie eine radiologisch nachweisbare, spastische Veränderung nicht nachgewiesen. Natürlich wird man sich gut vorstellen können, daß ein primärer Vagusreiz, welcher durch den veränderten Chemismus des Körpers (verminderter Ca-Ionengehalt des Blutserums) zustande kommt, in diesem Milieu interieur krampfartige Magenzusammenziehungen auszulösen vermag.

Akzeptieren wir die Annahme *Freudenbergs*, der behauptet, daß die tetanischen Krämpfe nicht infolge des Erregungszustandes gewisser Hirnzentren, sondern auf periphere, myoneurale Reize entstehen, so ist es leicht anzunehmen, daß der veränderte Chemismus des Magens als solch ein myoneuraler Reiz wirken soll.

Bedauerlicherweise fehlen in unserem Falle jene Untersuchungen, die zur Bestimmung des Chemismus des Magens dienen sollten.

Es soll hier noch die interessante und wertvolle Beobachtung von *Thimich* erwähnt werden. Nach dieser Beobachtung soll der Tod bei Spasmophilie meistens nach reichlicher Nahrungsaufnahme erfolgen. *Thimich* betrachtet hier die Fülle des Magens als das auslösende Moment des Todes. *Thimich* läßt sich auf die Erklärung des kausalen Zusammenhanges zwischen Magenüberfüllung und dem plötzlichen Tod nicht ein, wiewohl eine solche als naheliegend genug vor uns liegt. Die Ursache bei Spasmophilie auf-

tretenden plötzlichen Todesfällen ist immer eine Herzsynkope. Vielleicht ist es auch hier der Fall, wie wir es bei der Entstehung der Magentetanie angenommen haben, daß der veränderte Chemismus oder andere Veränderungen im Magen in einem spasmophilen Milieu interieur, durch den peripheren myoneuralen Reiz oder auf zentralem Wege in einem anderen Teile der Vaguszone, im Herzen, einen analogen tetanischen Krampfzustand herbeizuführen vermag.

Dasselbe scheinen auch manche, bei Erwachsenen beobachteten tetanischen Zustände zu beweisen, die infolge einer primären Vagusreizung zustande gekommen sind.

*Bálint* veröffentlicht einen Fall von Asthma bronchiale, bei dem zuerst nur asthmatische Anfälle vorhanden waren; später aber gesellte sich dazu, und zwar ihnen vorausgehend, ein aufgetriebener Leib, der einen solchen Grad annahm, daß der Umfang des Bauches sich um einige Zentimeter vergrößerte. Hier hat sich der primäre Reizzustand nur auf den Lungenvagus beschränkt und breitete sich erst später auf die den Darm versorgenden Vagusäste aus. So wäre also auch der gemeinsame Tetaniezustand des Herzens und des Magens zu erklären.

Auch *Finkelsteins* Fall, bei dem nach einer Magenauswaschung eine stundenlang andauernde Tachypnöe (100) und Tachykardie (200) zu beobachten war, beweist, daß bei der Spasmophilie die im Magen sich abspielenden Vorgänge einen deutlichen Einfluß auf das autonome Nervensystem ausüben können. Ich glaube, daß die aufgezählten Fälle genügen, um zu beweisen, daß die bei latenter Spasmophilie auftretende spastische Kontraktur des Magens, die auf Atropin keine Reaktion zeigte, jedoch nach Kalziumverabreichung abheilte, *als ein manifester tetanischer Zustand des Magens zu betrachten sei.*

Unser zweiter Fall bezieht sich auf ein 13 Monate altes Kind, welches auf unsere interne Ambulanz mit der Angabe gebracht wurde, daß das Kind am vorherigen Tag 5 mal eklamptische Anfälle gehabt hätte. Jeder Anfall dauerte etwa 5 Minuten.

Bei der Vorstellung befand sich das Kind in einem eklamptischen Zustande, der angeblich schon einige Stunden andauerte. Klonische Krämpfe in den Extremitäten und in den mimischen Gesichtsmuskeln. Das Kind wurde angeblich bis zum 6. Monate gestillt, und erst nach dieser Zeit begannen die Anfälle, die sich seither öfters wiederholten. Beim ersten Anblick des schwach entwickelten, stark abgemagerten Kindes fällt außer den klonischen Krämpfen der willkürlichen Muskeln der Zustand der Augen auf.

Beide Augen sind geschlossen. Beim Öffnen derselben fanden wir diese unbeweglich in der Stellung eines leichten Strabismus convergens,

Pupillen ad maximum verengt, auf Lichteinfall nicht reagierend. Die Konjunktiven sind stark hyperämisch. Die freigelassenen Oberlider schließen die Augen wieder zu. Infolge des tetanischen Krampfzustandes, der beim Kinde schon stundenlang dauert, ist das Atmen angestrengt, der Puls schwach. Zur Beseitigung dieses Krampfzustandes lassen wir einige Tropfen Chloroform einatmen, worauf sich das Kind beruhigt. Als das Kind beim Erwachen die Augen öffnet, fanden wir, daß die Augen sich in Mittelstellung befinden, die Pupillen rund, mittelweit sind und auf Licht gut reagieren. Von seiten anderer Organe fanden wir nichts Pathologisches. Nachdem wir den Patienten auf die Abteilung legten, meldeten sich obige Symptome wieder. Auf Chloral und Kalzium trat keine Besserung ein, worauf wir bei ihm eine Lumbalpunktion ausführten. Der Liquor war klar und entleerte sich unter mäßigem Druck. — Wir ließen etwa 15 ccm ab. Der Krampfzustand blieb jetzt auf einige Minuten aus, und 4 Stunden nach der Aufnahme starb der Patient.

Um eine Spasmophilie diagnostizieren zu können, muß außer den manifesten Symptomen auch das intermediäre Trias vorhanden sein.

Bei unserem Falle, wo der Patient einige Stunden nach der Aufnahme ad exitum kam, waren wir zur Feststellung der Diagnose nur auf die Anamnese und die Autopsie angewiesen.

Die Sektion ergab außer einer mäßigen Hyperämie im Zentralnervensystem nichts Pathologisches.

Die Anamnese der Angehörigen, das Kind soll vom 6. Monate ab an klonischen Krämpfen gelitten haben, der normale Liquor und der negative Sektionsbefund an den Meningen, welche keine entzündlichen Veränderungen aufwiesen, geben uns genügend Anhaltspunkte, um auch in diesem Falle eine Spasmophilie annehmen zu können.

Wir haben es also in diesem Falle, im Zusammenhang mit der manifesten Tetanie, mit einem Krampfe der Augenmuskulatur zu tun, der mit einem spastischen Strabismus, mit spastischer Myosis und mit Augenliderkrampf einhergeht und nach Aufhören der tetanischen, manifesten Symptome aufhört, um bei Wiederholung desselben von neuem aufzutreten. Die eben beschriebenen Symptome sind Zeichen eines Okulomotoriusreizzustandes (eventuell mit einem Sympathikusreizzustande verbunden). (Eine Myosis kann infolge eines Okulomotorius oder Okulomotorius-Sympathikusreizzustandes zustande kommen.) Auch Anisokorie und spastischer Strabismus treten häufig bei der manifesten Tetanie auf. Die Ursache der Anisokorie ist in diesem Falle die Folge einer spastischen Mydriasis, also einer Sympathikusreizung. Ein Reizzustand, der sich auf das ganze Gebiet des Okulomotorius ausbreitet, ist nur selten beobachtet worden.

*Kunn* beschreibt einen ähnlichen Fall, der sich aber auf einen 18 jährigen Erwachsenen bezieht, und der an latenter Tetanie litt. Die bei diesem beobachteten Augensymptome hängen aber zeitlich mit den tetanischen Anfällen nicht zusammen. Diese traten bei ihm in Anfällen auf, die sich täglich 5—10 mal wiederholen, 1—2 Minuten lang andauern und mit Diplopie, spastischem Strabismus convergeus und spastischer Myosis einhergehen. Zu alldem gesellte sich noch Augenliderkrampf, Bindehauthyperämie und starkes Tränen.

Dieser Patient fühlte sich in der anfallsfreien Zeit ganz wohl.

Obzwar solche Fälle im Säuglingsalter nur selten beobachtet wurden, soll nach Ansicht der Physiologen ihr Vorhandensein in diesem Alter keinesfalls eine Seltenheit bilden.

So schreibt *Landois* in seinem Lehrbuche der Physiologie bei Schilderung des Reizzustandes des Okulomotorius, daß spastischer Strabismus und spastische Myosis beim Zahnen und bei Durchfällen kleiner Kinder vorzukommen pflegen, und zwar auf reflektorischem Wege. Uns Kinderärzten erscheint es wahrscheinlicher, daß diese Reizzustände des Okulomotorius bei an latenter Spasmophilie leidenden Kindern einen manifesten tetanischen Zustand bilden.

Beim dritten Krankheitsfalle handelt es sich um einen 10 Monate alten Säugling, den sein Vater mit der Anamnese zu uns brachte, das Kind soll während 24 Stunden 5mal Anfälle gehabt haben. Die Anfälle scheinen der Beschreibung nach eklamptischer Natur gewesen zu sein. Beim Nachfragen wird angegeben, daß das Kind 4 Monate lang gestillt worden sei, dann mit Allaitement mixte ernährt wurde. Es litt auch öfters an Magenkatarrh. Die Patientin ist schwach entwickelt, stark abgemagert, von rachitischem Knochenbau, hat noch keinen Zahn. Brustorgane ohne pathologischen Befund. Bauch ist eingezogen, weich, darin keine pathologische Resistenz fühlbar. Untere Extremitäten geschwollen, die Schwellung lokalisiert sich auf den Unterschenkel und das Sprunggelenk und reicht bis zur Mitte des Unterschenkels. Die Farbe der Haut ist normal, das Gelenk ist weder auf Druck noch auf passive Bewegungen schmerzhaft. — Urin ist klar, Temperatur etwa 39°. Während der Untersuchung tritt bei Patientin ein typischer, tetanischer Anfall auf. Kaum meldeten sich die Zuckungen in den mimischen Gesichtsmuskeln und Extremitäten, war schon der Leib gebläht, war schon Darmsteifung und lebhafte Peristaltik vorhanden. — Die Konturen des Dickdarmes waren durch die schlaffen Bauchdecken sichtbar. Nach Aufhören der Zuckungen, die etwa 5 Minuten lang dauerten, entleerten sich durch den Mastdarm explosionsartig Darmgase, worauf der Meteorismus verschwand und die Patientin sich beruhigte. Nach entsprechender Diät und Kalziumverabreichung wiederholten sich die Anfälle in 24 Stunden nicht mehr. Erst jetzt wird bei der Patientin nach latenten Symptomen gefahndet. Chvostek positiv. K. Sch. Z. 1. M.A., K.Ö. Z. 3 M. A. Das Trousseausche Phänomen war nicht auslösbar.

Die Patientin wurde noch etwa 1 Woche lang beobachtet, während dieser Zeit sind bei ihr die Ödeme verschwunden.

Die Darmblähungen, die hie und da zur Beobachtung gelangen, sind zumeist die Folgeerscheinungen eines tetanischen Krampfzustandes am Mastdarmsphinkter.

Es fragt sich nun, ob es sich auch in diesem Falle um eine solche Sphinktertetanie oder um eine echte Darmtetanie handelte. Nachdem wir bei der Patientin des oben beschriebenen Symptomenkomplex am Darm nur einmal beobachteten und keine Röntgenuntersuchung vornehmen konnten, müssen wir uns dabei nur auf die klinische Beobachtung stützen.

Die Darmsteifung und Darmperistaltik ist zusammen mit den eklamptischen Symptomen aufgetreten und zeigt dasselbe Bild wie der schon oben beschriebene Hirschsprungsche Symptomenkomplex.

In der Erscheinungsform sind die beschriebenen Darmsymptome jenem Krankheitsbilde ähnlich, welches bei den auf den Darm lokalisierten, primären Vagusreizzuständen aufzutreten pflegt und von *Rudolf Bálint* unter den Namen Tympanismus vagotonicus beschrieben wurde. Die Ursache dieses Tympanismus ist, wie radiologisch festgestellt wurde, ein Krampfzustand der zirkulären Darmmuskulatur. Es ist uns unklar, welche Reize diese Krampfzustände des Darmes verursachen können. Es ist möglich, daß, wie wir es bei der Magentetanie gesehen haben, auch im Darm sich abspielende Prozesse unter gegebenen Umständen auf myoneuralem oder reflektorischem Wege zur Auslösung dieser Krampfzustände führen.

Es sollen noch die Ödeme besprochen werden, die an den Extremitäten des Patienten beobachtet wurden.

Es ist bekannt, daß bei Karpopedalspasmen, sowohl am Hand- und Fußrücken wie um die Gelenke herum, myxödemartige Schwellungen auftreten können, die sich von den gewöhnlichen Ödemen darin unterscheiden, daß sie elastischer sind und den Fingerdruck nicht behalten.

Die allgemein herrschende Ansicht, wonach diese Ödeme eine Folge von vasomotorischen Störungen wären und durch Kapillarspasmen bzw. Kapillarthromben verursacht werden sollen, ist bis heute noch nicht endgültig bewiesen. Auch treten Erscheinungen, die man auf vasomotorische Störungen zurückzuführen pflegt, viel zu oft auf: Erytheme, Urtikarien sowie Ödeme, die die ganze Haut befallen und wieder rasch verschwinden. Bei florider Rachitis der Säuglinge, wo gar keine auf vaso-

motorische Störungen hinweisende Symptome vorhanden sind, beobachtete ich öfters myxödemartige Schwellungen, die mit den karpopedalspastischen eine große Ähnlichkeit zeigten.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß wir es in all diesen Fällen mit einer durch spezifische Stoffwechselstörung hervorgerufenen Hydrolabilität zu tun haben. Die vielen noch offen stehenden Fragen werden wir erst dann genügend beantworten können, einerseits wenn die Frage der Ätiologie und Pathogenese der Spasmophilie, andererseits wenn die Physiologie und Pathologie des autonomen Nervensystems klargestellt sein werden.

## *Literaturverzeichnis.*

*Falta-Kahn*, Tetania viscerum. Med. Klin. 1911. Nr. 46. — *Oswald Mayer*, Hirschsprungscher Symptomenkomplex bei latenter Spasmoph. Dtsch. med. Woch. 1913. Nr. 9. — *Lenk* und *Aisler*, Experimentell-radiologische Studien zur Physiologie und Pathologie des Verdauungstraktes. Münch. med. Woch. 1913. Nr. 19. — *Freudenberg*, Über die Angriffspunkte der tetanigenen Reize. Jahrb. f. Kinderh. 1923. Bd. 103. — *Thimich*, Funktionelle Erkrankungen des Nervensystems (*Pfaundler-Schloßmanns* Handbuch d. Kinderheilkunde). — *Rezsö Bálint*, Az emésztö esatorna spasmusairól. Orvosképzés. 1923. II. — *Finkelstein*, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. 1921. — *Kunn*, Über Augenmuskelkrämpfe bei Tetanie. Dtsch. med. Woch. 1897. Nr. 26. — *Landois*, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1916. — *Ibrachim*, Über Tetanie der Sphinktern, der glatten Muskeln und des Herzens bei Säuglingen. Ztschr. f. Nerv. 1911. — *Hagenbach-Burckhardt*, Tetanie der Blase. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 49. S. 111. — *Bergmann*, Über Beziehungen des Nervensystems zur motorischen Funktion des Magens. Münch. med. Woch. 1914. Nr. 4.

---

VIII.

(Aus dem Siegmund- und Adele-Bródy-Kinderhospital zu Budapest
[Direktor: Univ.-Dozent Dr. *Julius Grósz*].)

# Über paroxysmale Hämoglobinurie.

Von

Dr. SIEGMUND FÖLDES,
Sekundararzt.

Die paroxysmale Hämoglobinurie ist eine im Kindesalter ziemlich selten vorkommende Krankheit, bei der es bekanntlich in verschieden großen Zeiträumen anfallsweise zur Ausscheidung hämoglobinhaltigen Urins kommt. Die Erscheinung des Hämoglobins im Urin beobachtete man zuerst bei den zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen Bluttransfusionen. Im Anschlusse daran traten Schüttelfrost mit Temperaturerhöhungen, Mattigkeit, Kräfteverfall usw. auf. Seither beobachtete man zahlreiche Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie, bei denen die Anfälle plötzlich einsetzten, von einigen Stunden bis zu einigen Tagen, in verschiedener Intensität anhielten.

Das eigentliche Wesen der Krankheit ist unbekannt. Es war lange Zeit eine strittige Frage, ob das gelöste Hämoglobin, das auf dem Wege der Nieren ausgeschieden wird, eine Folge der im Kreislauf stattfindenden Hämoglobinlösung ist, oder ob der Zerfall des Blutes in den Nieren selbst geschieht. Die Versuche *Ehrlichs* haben bewiesen, daß die intravaskuläre Lösung des Blutes der Hämoglobinausscheidung zuvorkommt, und einige haben die intravaskuläre Lösung des Blutes der herabgesetzten Resistenz der Blutkörper, andere wieder der lösenden Wirkung des Blutplasmas zugeschrieben. Schließlich haben die Versuche *Donaths* und *Landsteiners*, denen es gelang, den im Organismus sich abspielenden Prozeß bei der paroxysmalen Hämoglobinurie in vitro nachzuahmen, zur Aufklärung der Entstehung der paroxysmalen Hämoglobinurie beigetragen. Aus ihren Versuchen ist es ersichtlich, daß die Blutkörperchen der an paroxysmaler Hämoglobinurie leidenden Individuen von den normalen Blutkörperchen sich nicht unterscheiden, jedoch das Blutserum des Kranken einen

lytischen Stoff enthält, welcher die Blutkörperchen zu lösen vermag. Dieser lytische Stoff ist ein Komplex Hämolysin: besteht aus einem thermolabilen Komplement und thermostabilen Ambozeptor. Bei 56° geht das Komplement zugrunde, das Lysin wird inaktiv, kann jedoch durch Zugabe irgendeines Komplements reaktiviert werden. Hämolysis entsteht nur dann, wenn wir das kranke Blut kurze Zeit der Kälte aussetzen; dies beweist, daß der Ambozeptor in der Kälte an die Blutkörperchen sich anschließt, die Lösung aber in der Wärme mit Hilfe des Komplements vor sich geht. *Donath* und *Landsteiner* haben Mischungen einer 5 %igen Blutkörperchenemulsion + Serum in verschiedener Verdünnung angewandt und setzten diese Mischungen der Kälte aus und hielten sie nachher 3 Stunden lang im Thermostat, und immer erfolgte eine Hämolyse; wenn sie aber die Mischungen bei einer *ständigen* Temperatur hielten, erfolgte eine Hämolyse niemals. Die seither beobachteten Fälle bekräftigen die Versuche *Donaths* und *Landsteiners*. Gleichwie bei den Versuchen in vitro die Hämolyse nach Abkühlung eintritt, beobachten wir in vivo den Paroxysmus nach Abkühlung des Körpers oder einzelner Teile desselben, so z. B. provizierte man recht oft nach Anwendung eines kalten Fußbades eine Hämoglobinurie.

Die Begleiterscheinungen der Hämoglobinurie sind: Schüttelfrost, kleinere oder größere Temperaturerhöhungen, hochgradige Mattigkeit, profuse Schweiße, Durstgefühl, subikterische Hautfarbe, Leber- und Milzschwellung, sehr häufig Schmerzen in den Extremitäten, in der Leisten- und Nierengegend, manchmal geschwellte Unterschenkel und geschwellte, zyanotische Ohrläppchen. Auffallend ist die hochgradige vasomotorische Reizbarkeit. Während des Anfalles ist der Blutdruck gesteigert, nach dem Anfall ist der Blutdruck wieder normal oder auch subnormal. Während des Anfalles beobachtet man Leukozytose mit relativer Verminderung der kleinen Lymphozyten und der eosinophilen Zellen. Alle diese Symptome zeigen das Bild einer Intoxikation, und es liegt der Gedanke nahe, daß die hämolytischen Eigenschaften des Blutes nicht so sehr die Ursachen, als eher die Folgen aus irgendeinem Grunde entstehenden Zerfalles der Blutkörperchen bilden (*Mayer-Emmerich*). In der Ätiologie der meisten Fälle figuriert die Lues, aber auch andere Infektionen (Malaria, Scharlach) und Intoxikationen (z. B. Bleivergiftung) werden als ätiologische Momente verzeichnet. Der Urin ist in der anfallsfreien Zeit ganz rein, während des Anfalles ist die Menge des Urins unverändert, die Farbe dunkel rotbräunlich, der Urin enthält kleinere oder

größere Mengen von Eiweiß, Hämoglobin- und Blutkörperchensplitter, ohne Nierenbestandteile.

Nachdem wir bisher noch keinen ähnlichen Fall beobachteten, erachten wir es als unsere Pflicht, den Fall zu publizieren.

Das 7jährige Mädchen ist das zweite Kind ihrer Mutter. Das erste Kind starb gleich nach der Geburt in Asphyxie. Die Eltern des Kindes sind gesund. Keine luetische Anamnese. Die Mutter stillte das Kind fast bis gegen Ende des 1. Jahres; die Zahnung war normal. Bis $1^3/_4$ Jahre war das Kind vollkommen gesund. Im April 1916 trat nach einer Erkältung eine Schwellung der unteren Extremitäten auf und gleichzeitig blutiger Urin. Der Urin enthielt $^1/_2$ ‰ Eiweiß, rote Blutkörperchen, Hämoglobinkörnchen und Epithelzellen. Da ein Stiefbruder des Kindes damals an Scharlach erkrankte, dachte man natürlicherweise an eine Nephritis haemorrhagica post Scarlatinam. Nach 2 Tagen enthielt der Urin kein Blut mehr, und nach einer Woche war der Urin eiweißfrei. Trotz strengster Nephritisdiät trat während 9 Monaten fast monatlich eine Hämoglobinurie mit Eiweiß auf, ohne Schwellung der Extremitäten. Den Anfall provozierte gewöhnlich eine Erkältung oder der Gebrauch eines kühlen Bades. Die darauffolgenden 3 Jahre hindurch war das Kind gesund. Im August 1919 erkrankte das Mädchen an Varizellen, und im September beobachtete man abermals nach einer Erkältung blutigen Urin. Anfangs Dezember trat die Hämoglobinurie zweimal auf, am 23. Dezember, als im Anschluß der Hämoglobinurie auch eine hochgradige Hämatemesis auftrat, wurde das Kind auf unsere Abteilung zur Vornahme einer Venaesektion aufgenommen.

Status praesens (24. Dezember): Bei dem 5jährigen Mädchen fanden wir bei der Aufnahme eine hochgradige Mattigkeit und Verfall der Kräfte; das sonst gut entwickelte und genährte Kind macht den Eindruck eines Schwerkranken. Die Hautfarbe ist subikterisch. Das Knochensystem zeigt keine Spuren von Rachitis. Die Pupillen reagieren ganz prompt. Hypertrophia tonsillarum. Keine infiltrierten Halsdrüsen. Lungen- und Herzbefund normal; auffallend ist nur die Labilität der Herzfunktion, der Puls schwankt zwischen 110—150. Meteorismus. Leber und Milz ein wenig geschwellt. Der Urin ist dunkel, braun-rot, spez. Gew. 1020, von saurer Reaktion, enthält $^1/_2$ ‰ Eiweiß (nach *Esbach*). Mikroskopischer Befund: rote Blutkörperchen, Splitter von Blutkörperchen, Hämoglobinkörner, Epithelzellen, Urate, Phosphorsäuresalze. Temperatur: 37,9°.

Therapie: Venaesektion und Kochsalzinfusion.

25. Dezember: Temp. morgens 37,4°, abends 38°. Hochgradige Reizbarkeit. Anhaltender Kräfteverfall. Kein Erbrechen. Urin unverändert.

26. Dezember: Etwas lebhafter. Das Kind nimmt flüssige Nahrung zu sich. Leber- und Milzschwellung geschwunden; ebenso der Ikterus. Der Urin heller, durchsichtig. Temperatur normal.

27. Dezember: Der Urin enthält nur Spuren von Eiweiß, ohne Formelemente. Anhaltende Besserung.

Am 31. Dezember wird das Kind gesund entlassen.

Am 3. und 10. Januar 1920 abermals Anfälle mit 2 Tage anhaltender Hämoglobinurie und Erbrechen, geringe Temperaturerhöhungen.

Länger als 1 Jahr lang war das Kind vollkommen wohl. Am 7. Februar 1921 trat der letzte und schwerste Anfall auf. Am vorhergehenden Abend nahm das Kind ein etwas kühleres Bad, während der Nacht war es unruhig, früh morgens trat ein starker Schüttelfrost auf und nachher hohes Fieber (40°) mit häufigem Erbrechen und Hämoglobinurie. Das schlecht aussehende Kind lag in hochgradiger Apathie, mit schmerzhaftem Gesichtsausdruck, die Atmung war beschleunigt und oberflächlich, Ikterus. Das Kind reagiert auf Anrufen nicht; nimmt keine Nahrung zu sich, erbricht selbst die kleinsten Mengen von Flüssigkeit. Lungenbefund: laute Atmung mit einigen Rasselgeräuschen hörbar. Herzgrenzen normal, Töne rein, aber schwach akzentuiert. Puls gespannt, rhythmisch, Zahl i. M. 160. — Bauch mäßig geschwellt, überall auf Druck empfindlich, besonders aber in der Magen- und Lebergegend; die Leber überragt den Rippenbogen um zwei Finger breit. Milz ebenfalls vergrößert, gut palpierbar. Der Harn ist dunkel rotbraun, getrübt, spez. Gew. 1025, Reaktion sauer; enthält 1 °/₀₀ Eiweiß. Mikroskopischer Befund: Blutzellen, Hämoglobinkörnchen, Epithelzellen; keine Formelemente.

Das Erbrechen hielt hartnäckig an, trotz der größten Ruhe, trotz der Anwendung eines Eisbeutels auf der Magengegend und trotz vollkommener Entziehung der Nahrung; am darauffolgenden Tag (8. Februar) Hämatemesis. Die Hämatemesis erfolgte immer heftiger und häufiger, in dem Maße, daß der Kräfteverfall des Kindes Besorgnis erregte. Der Puls war fliegend, leicht komprimierbar, 160—170 i. M. Der Urin unverändert. Temperatur 39—40°. Therapie: Kochsalzinfusion, Tonogen, Kalziumchlorid per rectum, Coffeininj., Nährklistiere, Pferdeserum.

Am 9. Februar abends: Das Kind ist soporös, die Hautfarbe graugelb, Puls kaum fühlbar, fast 180 i. M. — Pupillen eng, keine Reaktion. Cheyne-Stokessche Atmung. Wiederholt Hämatemesis. Temperatur 40,2° C. Während der Nacht fast stündlich Coffein- oder Kampferinj.

Am 10. Februar hörte das Cheyne-Stokessche Atmen auf. Reineres Sensorium, das Kind schläft viel, noch immer Kräfteverfall, Puls schwankt von 160—180. — Hämatemesis. Harn unverändert. Temperatur: 39,6°. NaCl-Infusion + Tonogen. 10 ccm Pferdeserum intramuskulär.

11. Februar: Hämatemesis geringer, Harn heller, durchsichtig, enthält ½ °/₀₀ Eiweiß. Temperatur 37,2°.

Die Ernährung des Kindes wird noch fast 2 Wochen hindurch per rectum fortgesetzt; das Kind verträgt dies ganz gut, der Kräftezustand bessert sich zusehends. Der Harn wird nach 10 Tagen eiweißfrei, Bronchitis, Ikterus heilten, Leber- und Milzschwellung verschwanden, und nur die Labilität der Herzfunktion konnten wir noch 2 Wochen lang nach Beginn des Anfalles konstatieren.

2½ Jahre hindurch trat kein Paroxysmus mehr auf. Das Kind ist seither vollkommen gesund, entwickelt sich gut, die öfter vorgenommene Harnuntersuchung erwies immer nur normale Verhältnisse.

Wie aus der Krankengeschichte ersichtlich, hatten wir es mit einem selten schweren Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie zu tun. Besonders der letzte Anfall war so heftig, daß wir das Bild einer schweren Intoxikation vor uns hatten: Schüttelfrost, Er-

brechen, hohes Fieber, Leber- und Milzschwellung, Ikterus, Bronchitis, blutiger Urin. Auffallend war nur die lange Dauer des Paroxysmus: der Urin enthielt zumeist 2—5 Tage lang Hämoglobin und wurde nur nach 8—10 Tagen eiweißfrei; die Schwere der begleitenden Symptome war auffallend, besonders aber bezeichnend war das im letzten Paroxysmus auftretende, 4 Tage lang anhaltende Bluterbrechen. Dies finden wir in keinem der bisher publizierten Fälle erwähnt. Bezüglich der Ätiologie haben wir absolut keinen Anhaltspunkt, höchstens das eine Moment, daß der erste Anfall mit der Scharlacherkrankung des Bruders zusammenfällt.

## *Literaturverzeichnis.*

*Donath* u. *Landsteiner*, Münch. med. Woch. 1904. Nr. 36. — Ztschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 58. — Ztlbl. f. Bakt. 45. — *Mayer-Emmerich*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96. 1909. — *Matsuo*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107. 1912. — *Pringsheim*, Münch. med. Woch. 1912. Nr. 59. — *Reiß*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 78. 1913. — *Moro-Noda*, Münch. med. Woch. 1909. Nr. 11. — *Fejes-Kentzler*, Magyar Orv. Arch. 1910. 602. — *Morgenroth-Reicher*, Berl. kl. Woch. 1907. Nr. 38. — *Czernecki*, Wien. klin. Woch. 1908. Nr. 42. — *Kumagai-Inone*, Dtsch. med. Woch. 1912. Nr. 38. — *Lindbom*, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 79. 1914. — *Choroschilow*, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 64. 1907. — *Weinberg*, Münch. med. Woch. 1921. Nr. 14.

# Literaturbericht.

Zusammengestellt von Priv.-Doz. Dr. R. Hamburger,
Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Berlin.

**azione chronica del processo vermiforme in cieco mobile. (Chronische .vagination des Processus vermiformis in ein Coecum mobile.)** Von *U. Trinci*-Florenz. Rivista Clin. Ped. 1923. S. 10.

Nach Zusammenstellung der bezüglichen Literatur gibt Verf. die Krankengeschichte eines dreijährigen Mädchens, das von gesunden Eltern stammt und 5 Monate vor beginnender ärztlicher Beobachtung mit Fieber, Erbrechen und Obstipation erkrankte. Nach Verabreichung eines Abführmittels entleerte das Kind wieder Stuhl; Fieber und Erbrechen hörten allmählich auf. Von da ab aber wiederholten sich heftige Bauchschmerzen in kürzeren oder längeren Intervallen, die sich bis zu Krisen steigerten. Obstipation und Diarrhöen wechselten ab. Zirka einen Monat nach Beginn der Krankheit bemerkten die Eltern in der rechten oberen Bauchgegend des Kindes einen etwa apfelgroßen harten Tumor, der sich im weiteren Verlauf nach links zu verlängerte und schließlich eine hauptsächlich transversale Richtung hatte. Zu dieser Zeit bestand kein Fieber; dagegen hielten die Bauchschmerzen und das Erbrechen, wenn auch seltener, an. Bei der Aufnahme im Krankenhaus fand sich ein zylindrischer Tumor mit hauptsächlich transversaler Richtung im Abdomen. Das Erbrechen hörte auf; doch bestand Obstipation. Bei der vorgenommenen Laparotomie fand sich der Proc. vermiformis invaginiert in das Coecum, das an besonders langem Mesenterium saß. Das Kind wurde geheilt entlassen.

*K. Mosse.*

**L' ossiuriasi. (Oxyuriasis.)** Von *G. Artusi*. Riv. Clinica Ped. 1923. S. 405.

Der Verf. meint, daß zur Reinfektion bei Oxyuriasis nicht immer die Übertragung vom Anus zum Munde nötig ist. Oxyureneier können sich auch direkt im Darm entwickeln, ohne vorher mit dem Magensaft in Berührung gekommen zu sein. Dies wurde dadurch bewiesen, daß lebende Oxyuren außerhalb ihres gewöhnlichen Milieus gefunden wurden, daß direkt ins Rektum eingeführte Eier sich regelmäßig entwickelten, und daß die Oxyuriasis lange andauern kann, auch wenn eine Autoinfektion mit Sicherheit vermieden wird.

Therapeutisch ist es wichtig, Anthelmintica längere Zeit zu veraberichen, um auch die jungen Würmer, welche sich nach und nach entwickeln, zu töten.

*K. Mosse.*

**I fenomeni intestinali nella pneumonie nel riguardo pediatrico. (Die intestinalen Phänomene bei der Pneumonie unter kinderärztlichen Gesichtspunkten betrachtet.)** Von *U. Montanari*-Bologna. Riv. Clin. Ped. 1923. S. 513.

Der Verf. beschreibt die Symptome und besonders den Anteil des Verdauungsapparates an den Symptomen der Pneumonie, besonders bei Kindern. In den Stühlen von an Pneumonie erkrankten Kindern wurden häufig Pneumokokken gefunden. Der Verf. meint, daß dieser Pneumokokkus sich wahrscheinlich in den mesenterialen Lymphknoten festsetzt und hierdurch den Durchfall verursacht. Hieraus folgt, daß der Durchfall bei Pneumonie die Prognose der Krankheit verschlechtert.

*K. Mosse.*

## XIII. Respirationsorgane.

**Zur Größe der tuberkulösen Primärherdes in der Lunge.** Von *A. Ghon* und *J. Reymann.* Med. Klin. 1923. S. 1323.

Mitteilung eines Sektionsbefundes, bei dem ein nur erbsengroßer Kalkherd in einem tracheobronchialen und ein noch kleinerer in einem bronchopulmonalen Lymphknoten verzeichnet sind. Erst nach langem Suchen wurde der makroskopisch kaum erkennbare, nicht verknöcherte Primärherd subpleural entdeckt. *Kochmann.*

**Über gewisse Gesetzmäßigkeiten der Pleuraverwachsungen.** Von *L. Aschoff.* Ein Beitrag zur Pathologie der Sinus phrenico-costales und zur Physiologie des Brustkorbs. Jena, Gustav Fischer 1923. Veröffentlichungen aus der Kriegs- und Konstitutionspathologie. III. Bd. 14. Heft.

Die Untersuchungen von *Aschoff,* welche während des Krieges nur an Männern ausgeführt wurden, deren Fragestellungen aber auch von großer Bedeutung für die Pädiatrie sind, beziehen sich auf die physiologischen Gesetze der Thoraxformgestaltung, die pathologischen Veränderungen bei entzündlichen Vorgängen im Pleuraraum.

*Aschoff* weist auf die Untersuchungen von *Loeschke* hin, daß schon beim normalen Thorax die 6. Rippe, seltener die 5. oder 7., eine Grenzlinie bildet, oberhalb welcher die Rippen eine nach oben konkave inspiratorische, unterhalb welcher sie eine nach oben konvexe exspiratorische Stellung einnehmen. Die enge Zusammendrängung der Rippen gegen die 6. Rippe ist nur zum Teil eine Folge mechanischer Einwirkungen der oberen Gliedmaßen, besonders des Schultergürtels. Aber für die eigenartige Weite der oberen und unteren Zwischenrippenräume sind andere Ursachen entscheidend. Inspiratorische Bewegungen des Brustkorbes, Hebung des kranialen Teils durch Hals- und Brustmuskeln, Erweiterung des kaudalen durch Bauch- und Zwerchfellmuskeln. Die 6. Rippe bildet in der Regel eine Grenzlinie zwischen den beiden Kraftflächen.

Auf stärkerer funktioneller Beanspruchung beruhen vielleicht manche Vorgänge, wie frühzeitige Verkalkung der 6. Rippe und ihrer Nachbarn, Häufigkeit isolierter pleuritischer Verwachsungen in der Höhe der 5. bis 7. Rippe.

Von Bedeutung sind vor allem die Untersuchungen über die Sinus phrenico-costales. Kleinere Exsudate senken sich allem Anschein nach nicht in die Sinus hinein, sondern bleiben oberhalb derselben stehen. Die Sinus selbst sind bei entzündlichen, besonders fibrinösen Prozessen auffallend häufig frei. Aus dieser Selbständigkeit der Sinus erklären sich auch gewisse Arten der Pleuraverwachsungen, besonders die ringförmigen Okklusionen der Sinus. *W. Gottstein.*

**Empyema in the first two years of life. (Empyem in den ersten zwei Lebensjahren.)** Von *H. C. Carnerson* and *A. Osman.* The Lancet 2. Juni 1923.

Verf. besprechen an der Hand eines großen Materials die verschiedenen Empyemformen, ihre Prognose und Behandlungsweise. Die Ansicht der Verfasser läßt sich folgendermaßen zusammenfassen. 1. Die hohe Mortalität der Empyeme in den ersten zwei Lebensjahren steht im Zusammenhang mit dem spezifischen Charakter der Pneumonie im Säuglingsalter. 2. Metapneumonische Empyeme heilen fast immer; Begleitempyeme sind fast immer letal. 3. Alle postpneumonischen Fälle sollen so schnell wie möglich

durch Rippenresektion behandelt werden. 4. Begleitempyeme sollten erst nach Beendigung des pneumonischen Prozesses durch Rippenresektion behandelt werden. 5. Bei Begleitempyemen tritt der Tod nicht als Folge der primären Pneumonie, sondern durch Metastase oder Infektion anderer Körperteile ein. *Robert Cahn.*

**Considerazioni sulla pleurite purulenta nell' Infanzia. (Betrachtungen über die eitrige Pleuritis in der Kindheit.)** Von *G. Sillitti*-Palermo. La Pediatria. 1923. S. 577.

Die eitrige Pleuritis ist im Kindesalter besonders in den zwei, drei ersten Lebensjahren ziemlich häufig und verschont selbst das erste Halbjahr nicht. Sie befällt hauptsächlich Knaben (63 %) und manifestiert sich hauptsächlich im Frühjahr. Der Prozeß lokalisiert sich häufiger (55 %) rechts als links, nur 2,5 % bilaterale Lokalisation. Die Krankheit schließt sich stets an andere Infektionen an, bei denen Pneumonie und Bronchopneumonie die erste Stelle einnehmen, Grippe, Influenza, akute Bronchitis an Häufigkeit folgen.

Als der häufigste Erreger fand sich der Fränkelsche Diplokokkus in ca. 70 % der Fälle; ferner nach der Häufigkeit ihres Vorkommens geordnet: Streptokokken (8 %), Staphylokokken und Pfeiferscher Bazillus. In 8% der Fälle war der Eiter steril. Infektionen mit Fränkelschem Diplokokkus gaben die bessere Prognose.

Die hämatologische Untersuchung erwies sich als ziemlich wertlos. Die allgemeine Sterblichkeit belief sich auf 24 %.

Therapeutisch berichtet Verf., daß bei den leichten Fällen mit nur wenig Exudat, deren Erreger der Fränkelsche Diplokokkus war, man ruhig die Resorption und die spontane Heilung abwarten kann. Die Methoden von *Bülau, Kawahara* gaben keine solchen Resultate, daß sie anderen Methoden gegenüber vorteilhaft erschienen. Die Thorakotomie (Costotomie und Pleurotomie) ist der einfachen Pleurotomie vorzuziehen. Die Vakzinotherapie kann die chirurgische unterstützen. Die Untersuchungen stützen sich auf ein Material von 333 Fällen. *K. Mosse.*

## XIV. Harn- und Geschlechtsorgane.

**The Treatment of Colipyuria in Children. (Die Behandlung der Kolipyurie beim Kinde.)** Von *V. Poulsen.* Am Journ. of Dis. from Child. Vol. 26. S. 56. 1923.

Bei Mädchen, die an Kolipyurie litten, wurde zweimal wöchentlich die Harnblase mit einer 2 % igen, bei Knaben mit einer 1 % igen Silbernitratlösung gespült. Angewandt wurden 10—15 ccm der Lösung. Nebenbei wurde innerlich Urotropin oder Phenylsalyzylat verabreicht. Die Behandlung wurde so lange ausgeführt, bis der Urin nicht steril geworden ist. 43 Kinder wurden in dieser Weise behandelt. In 3 Fällen trat nach der Spülung mit Silbernitrat Hämaturie auf, die aber nach 24 Stunden verschwand. Oft kommt es nach den Spülungen zu Temperatursteigerungen, die keine Bedeutung haben. In 39 Fällen wurden gute therapeutische Erfolge erzielt. Die Behandlungsdauer betrug 5—8 Wochen. *Schiff.*

**The relation of infections of the upper respiratory tracts to pyelitis. (Die Beziehung von Infekten der oberen Luftwege zu Pyelitis.)** Von *H. J. Helmholz* und *J. Milldun.* The journ. of am. med. Association. Vol. 81. S. 1160. 1923.

Bekanntlich ist die Pyurie der Kinder oft mit infektiösen Erkrankungen der oberen Luftwege vergesellschaftet. Diese Beziehungen sind aber bisher noch nicht durchforscht. Man dachte daran, daß eine Resistenzverminderung des Organismus eintritt und hierauf die Infektion der Harnwege mit Kolibazillen erfolgt. Neue Wege der Forschung zeigten die Untersuchungen von *Bumpus* und *Meiser*. Diese Forscher fanden, daß Streptokokken, die sie von den Zähnen an Pyelitis erkrankter Patienten gezüchtet haben, Kaninchen intravenös gespritzt, eine auffallende Tendenz zeigen, sich in den Nieren zu lokalisieren. Verf. haben 4 Fälle in dieser Richtung untersucht. Bei zwei Kindern entwickelte sich die Pyelitis nach einer Otitis media, bei einem im Anschlusse an eine Tonsillitis, und bei dem 4. Kinde bestanden kariöse Zähne. Kulturen wurden von den Tonsillen oder aus den Ohren und aus dem Harn angelegt. Sie wurden dann Kaninchen intravenös gespritzt und der Urin der Tiere regelmäßig untersucht. Später wurden dann die Kaninchen getötet. Diese Untersuchungen ergaben, daß die Mikroben, die vom Rachen gezüchtet worden sind, eine viel größere Tendenz zeigen, sich in den Nieren zu lokalisieren, als die aus dem Urin gezüchteten Kolibazillen. Auffallend ist der Befund, daß in den Nieren in den meisten Fällen, obwohl Streptokokken injiziert worden sind, sich Staphylokokken angesiedelt hatten, welche schwere pathologische Prozesse, in der Rinde im Mark und im Nierenbecken veranlaßt hatten. Ferner wurde untersucht, ob die aus den Nieren isolierten Staphylokokken eine größere Neigung zeigen, sich in den Nieren zu lokalisieren, als solche anderer Herkunft. Dies ist aber nicht der Fall gewesen. Es ist mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß beim Kinde die infektiöse Erkrankung eine Resistenzverminderung veranlaßt, und dieser folgend kommt es durch Staphylokokken oder Streptokokken zu einer Schädigung der Nieren. Der Kolibefund im Urin ist nur als ein Zeichen verminderter Resistenz zu betrachten. *Schiff.*

**Kidney function in acute disease. (Die Nierenfunktion bei akuten Erkrankungen.)** Von *H. B. Wilton* und *Lyttle*. Amer. Journ. Dis. Child. 26. Bd. Nr. 3. 1923.

Untersucht wurden 217 Fälle verschiedenster infektiöser Erkrankungen. Eine Retention von Stickstoffabbauprodukten war nur in der Hälfte der Fälle nachweisbar. Die Vermehrung betraf meist den nicht koagulablen Stickstoff und das Kreatinin. Viel seltener war eine Harnsäureretention nachweisbar. Bei akuten infektiösen Erkrankungen entwickelt sich also oft eine gestörte Nierentätigkeit, ohne klinisch in Erscheinung zu treten. *Schiff.*

**La Néphrite azotémique suraigue chez les enfants. (Sehr akute azetonämische Nephritis bei Kindern.)** Von *Gautier* und *Guder*-Genf. Arch. de Méd. d. Enf. 1923. S. 86.

Von der akuten Nephritis, deren Prototyp die Scharlachnephritis ist, und deren Prognose meist, auch wenn Urämie auftritt, gut ist, wird eine sehr akut verlaufende Form abgetrennt, bei der die Komplikationen sich meist in extremer Form entwickeln, und die meist zum Tode führt. Es werden zwei diesbezügliche Fälle mitgeteilt. In beiden Fällen entwickelte sich wenige Tage nach Beginn der Erkrankung Ödem und Urämie, die in wenigen Stunden zum Tode führten. *K. Mosse.*

**The Use of Basic diets in the treatment of Nephritis. (Basische Nahrung in der Behandlung der Nephritis.)** Von *W. B. Sansum* und *F. H. Smith*. Journ. of amer. ass. Bd. 81. S. 883. 1923.

Verf. gingen von der Voraussetzung aus, daß durch Säureüberschuß in der Nahrung sowohl die Nieren wie auch die Gefäße geschädigt werden. Sie fanden, daß es gelingt, durch eine basische Nahrung den Urin neutral bzw. alkalisch zu machen, ferner, daß durch diese Nahrung sowohl der Blutdruck wie auch die chronische Nephritis günstig beeinflußt wird. Es schwindet die Blutdrucksteigerung, die Albuminurie nimmt ab, wie auch das Sediment günstig beeinflußt wird. *Schiff.*

**Contributo alla terapia de la sarcoma renale. (Beitrag zur Therapie des Nierensarkoms.)** Von *S. Grisanti*-Palermo. La Pediatria. 1923. S. 766.

Bei einem 11 jährigen, in seinem Ernährungszustande stark heruntergekommenen Kinde fand sich im linken oberen Quadranten des Bauches ein apfelsinengroßer, hart-elastischer, indolenter, auf der Unterlage nur wenig verschieblicher Tumor. Bei der Laparatomie fand sich in der Nierengrube der obere Teil der Niere glatt, am unteren Teil ein höckeriger Tumor. Der gesamte Tumor wurde stumpf von der Umgebung, mit der er verwachsen war, gelöst und mit dem unteren Pol ventralwärts fixiert. 14 Tage nach der Operation wurde der Tumor durch die Operationswunde mit Röntgenstrahlen bestrahlt und diese Bestrahlung noch zweimal wiederholt. Nach 5 Monaten war der Tumor kaum mehr palpabel.

Histologisch erwies sich der Tumor als Nierensarkom. *K. Mosse.*

**Stieldrehung eines Ovarialtumors beim Kinde.** Von *W. Mittelstaedt*-Gera. Münch. med. Woch. 1923. Nr. 21.

Die Diagnose wurde erst bei der Laparatomie gestellt. Das 9 jährige Kind genas. *Ph. Cahn.*

**Über die protozoenartigen Gebilde in den Harnkanälchenepithelien Neugeborener.** Von *J. Müller*. (Aus dem pathol. Institut der Universität Berlin.) Virchow-Archiv. Bd. 238. 1922.

Bei Säuglingen, die an Lues congenita und syphilitischen Nierenveränderungen gestorben waren, fanden sich wiederholt in den Harnkanälchen, teils frei im Lumen, teils der Membrana propria aufsitzend, eigenartige große Zellen mit sehr großem homogenem Kern neben innerhalb der Kernmembran gelegenem Hof. Es war eine Streitfrage, ob es sich um parasitäre, modifizierte fötale oder entzündlich veränderte Zehen des fertigen Organismus handelt. Nach den Untersuchungen des Verfassers sind es wahrscheinlich modifizierte Körperzellen. Neben typischen protozoenartigen finden sich noch degenerativ veränderte hyperplastische Zellen. Übergangsbilder zu normalen Zellen müssen noch studiert werden. *W. Gottstein.*

## XV. Haut und Drüsen.

**Über Trichophytien im Säuglings- und frühen Kindesalter.** Von *Erich Langer* und *Ernst Rosenbaum*. Dtsch. med. Woch. 1923. S. 1086.

Im frühen Kindesalter sind Trichophytien relativ selten. Bei einem großen poliklinischen Material haben die Verf. hauptsächlich das Ekzema marginatum gefunden, das häufig in der Lokalisation und im Aussehen atypisch war. Therapie: Jod und Schwefelsalbe, in hartnäckigen Fällen Einpinseln mit verdünnter Kalilauge. *Kochmann.*

## XVI. Skelett und Bewegungsorgane.

**Physiology of exercise in Children. (Zur Physiologie der Muskelübung beim Kinde.)** Von *M. Seham* und *G. E. Seham.* Am. Journ. Dis. Child. Vol. 26. S. 254. 1923.

Bei schwerer Muskelarbeit, die zu Kollapserscheinungen führte, konnte niemals Herzdilatation oder Verlagerung des Herzspitzenstoßes beobachtet werden. Stets kam es im Kollaps zu einem Sinken des systolischen Blutdruckes und zur Abnahme der Pulszahl. Nicht ein Versagen des Herzens, sondern das der Vasomotoren verursacht den Kollaps.

*Schiff.*

**A clinical Study of muscle tone in Rickets. (Klinische Studie über den Muskeltonus bei der Rachitis.)** Von *J. D. D. Galbraith.* Brit. journ. Child. Dis. Vol. 20. 1923. S. 143.

Die Beobachtung ergab, daß im Röntgenbilde eine Heilung der Rachitis möglich ist, ohne daß die Heilung im klinischen Bilde nachweisbar wäre. Auch das Umgekehrte kommt vor: klinisch Zeichen der Heilung, während im Röntgenbilde noch Zeichen der Rachitis nachweisbar sind. Den ersten Typus repräsentieren hauptsächlich mit Lebertran behandelte Kinder, den letzteren solche, die mit Massage behandelt worden sind. Verf. wirft nun die Frage auf, nach welchen Kriterien die Rachitis eigentlich zu beurteilen ist. Er vertritt die Anschauung, daß bei der Heilung der Rachitis nicht auf die Knochenaffektion, sondern hauptsächlich auf die Entwicklung der statischen Funktionen das Gewicht zu legen ist. Die Knochenerscheinungen sind nur ein Teil der Symptome, die vielleicht nur sekundär entstehen. Viel wichtiger ist das Verhalten des Muskeltonus; sie ist ein viel sichereres Zeichen für die Beurteilung der Heilung oder der Progredienz der Erkrankung. Verf. denkt an die Möglichkeit, daß die primäre Störung bei der Rachitis die Muskulatur befällt, und empfiehlt zur Therapie die Massage. Die mangelhaften statischen Funktionen hängen nicht mit der Knochenschwäche, sondern mit der Schwäche der Muskulatur zusammen. Die Kalkstoffwechselstörung ist wahrscheinlich nur eine Begleiterscheinung der Rachitis. *Schiff.*

**Neuere Literatur über rachitische Deformitäten und ihre orthopädische Behandlung.** Von *Siegfried Peltesohn.* Med. Klin. 1923. S. 1235.
Sammelreferat. *Kochmann.*

## XVII. Verletzungen, Vergiftungen, Mißbildungen, Geschwülste.

**Toxemia of severe superficial Burns in Children. (Toxämie bei schweren oberflächlichen Verbrennungen beim Kinde.)** Von *B. Robertson* und *G. Boyd.* Amer. Journ. Dis. Child. Bd. 25. 1923. S. 163.

Bei schweren oberflächlichen Verbrennungen können die klinischen Symptome entweder durch einen primären oder durch einen toxischen Shock hervorgerufen werden. Beim primären Shock erfolgt der Tod meist in einigen Stunden nach der Verbrennung. Ein jeder Versuch, eine Heilung herbeizuführen, ist in diesen Fällen aussichtslos. In anderen Fällen fehlt der primäre Shock, oder die Erscheinungen sind nur ganz geringfügig und vorübergehender Natur. Nach einer scheinbaren Besserung kommt es nach einigen Tagen unter Temperaturanstieg zur Entwicklung toxischer

Erscheinungen. Der Patient ist benommen und der Puls beschleunigt. In leichteren Fällen kommt es nach mehreren Tagen zur Heilung. In schweren Fällen hingegen tritt Erbrechen auf; die Hautfarbe wird blau, die Zirkulation läßt nach. Auch Konvulsionen können auftreten. Die Schwere dieser toxischen Symptome ist abhängig von der Ausdehnung der Verbrennung. Auch das Alter des Kindes ist von Belang. Je jünger das Kind, um so schwerer die klinischen Erscheinungen. Im Harn gelingt es nur selten Eiweiß nachzuweisen. Ist Albuminurie vorhanden, so geht sie bald vorüber. Im Blute zeigt sich im Beginne der Erkrankung eine leichte Vermehrung des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen, wahrscheinlich als Folge der Dehydration. Meist besteht auch eine Leukozytose; manchmal ist auch der Reststickstoff vermehrt. Eine prognostische Bedeutung kommt dieser aber nicht zu. Bei der Behandlung verfährt Verf. in der Weise, daß er lokal eine gesättigte Natriumbikarbonikumlösung anwendet. Dieselbe Substanz wird auch in großen Mengen per os verabreicht, um die Azidose zu beeinflussen. Zur Behandlung der Toxämie wird die „Exsanguination-Transfusion" empfohlen. Bis zum 3. Lebensjahr wird dem Kinde 2—500 ccm Blut entzogen und diese Menge durch frisches Blut ersetzt. Hierbei meist günstige therapeutische Erfolge.

*Schiff.*

**Die un caso raro di morte instantantanea, tardiva da corpo estraneo nelle grosse diramazioni bronchiali.** Von *A. Muggia.* Rivista Clin. Ped. 1923. S. 1.

Ein 13 Monate altes Kind hatte einen Hühnerknochen verschluckt und zeigte danach keinerlei Anzeichen von Okklusion der Luftwege, weder klinisch noch radiologisch. Plötzlicher Tod einige Stunden nach Aufnahme des Kindes in die Klinik. Autopsie: Fremdkörper in der Mündung des rechten Bronchus. Emphysen der rechten Lunge. Linke Lunge atelektatisch mit absolut freiem Bronchiallumen. Nachdem der Fremdkörper anfangs in den linken Bronchus gelangt war und diesen verschlossen hatte, gab er zu einer vollständigen, durch die Okklusion hervorgerufenen Atelektase Veranlassung. Später kam es zu einer Lageveränderung, wodurch der rechte Bronchus verstopft und der plötzliche Tod veranlaßt wurde.

*K. Mosse.*

**Asfissia per occlusione acuta traumatica delle vie nasali in lattante. (Asphyxie durch akuten traumatischen Verschluß der Nasenwege bei einem Säugling.)** Von *P. Brusa*-Bologna. Rivista Clin. Ped. 1923. S. 291.

Zwölfmonatiges Kind, bei welchem nach einem Trauma die Bildung eines Hämatoms des Nasenseptums und folgend Verschließung der Nasengänge beobachtet wurde. Die eintretende Asphyxie war so schwer, daß eine Tracheotomie vorgenommen werden mußte. *K. Mosse.*

**A case of epispadias associated with complete incontinence treated by rectus transplantation. (Ein Fall von Epispadiasis, vergesellschaftet mit einer vollständigen Inkontinenz und behandelt durch Rektustransplantation.)** Von *Thompson, A. Ralph.* Brit. Journ. o. Childr. Dis. Bd. 20. Nr. 235/37. S. 146—151. 1923.

Beschreibung einer neuen Operationsmethode zur Beseitigung der Inkontinenz in Fällen von Epispadiasis. Der rechte Musculus rectus abdominis wird unterhalb des Nabels gespalten. Bei Knaben liegt das

untere Ende der Muskelspalte in der Umgebung des Orificium urethrae, bei Mädchen um das Urificium vulvae. Durch Vereinigung der distalen Enden des Muskelspaltes wird ein Sphinkter urethrae gebildet. Mitteilung eines operierten Falles. *Schiff.*

**Über Hydranenzephalie.** Von *W. Pagel.* (Aus dem pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses am Friedrichshain.) Monatsschr. f. Psychiatrie und Neurologie. Bd. 51. 1922. H. 3.

Hydranenzephalie ist der äußerste Grad porenzephalitischer Defektbildung unter Ersatz der fehlenden Gehirnteile durch Flüssigkeit. Aus 20 in der Literatur beschriebenen Fällen und einer eigenen Beobachtung ergibt sich, daß die Mißbildung, deren Anfangsperiode in der späteren Fötalzeit liegt, längere Zeit mit dem Leben vereinbar ist. Durchschnittliche Lebensdauer 32 Tage. Eine Reihe von Kindern wurden 9 Monate alt; in einem von *Ednyer* und *Fischer* beschriebenen Fall trat mit 3¾ Jahren der Tod ein. Gröbere Entwicklungsstörungen des knöchernen Schädels fehlen. Die basalen Gehirngebiete sind im Gegensatz zu den hochgradig zerstörten Hemisphären meistens gut erhalten. Die occipito-kaudalen Gehirnteile sind weniger betroffen als die vorderen. Die meistens bestehenden Hämorrhagien sind nicht immer auf das Zentralnervensystem beschränkt. Oft fanden sich gleichzeitig Blutungen unter dem Epikard, Periost, in der Nebenniere, auch intestinale Blutungen, so daß in einem derartigen Falle die klinische Diagnose Meläna gestellt wurde. *Langer* beschrieb Hydranenzephalie mit Hypoplasie des Knochenmarks und hämorrhagischer Diathese. Von ätiologischer Bedeutung sind offenbar vor allem Gefäßveränderungen, weniger primäre Gehirnmißbildungen (abnorme Gefäßanlage, Mißbildung gröberer und feinerer Äste, Blutungen, hämorrhagische Enzephalitiden, die intrauterin entstanden sind).

*W. Gottstein.*

**Ein Fall von Hydranenzephalie.** Von *A. Hofmann.* Dtsch. med. Woch. 1923. S. 1266.

Fall von *Little*schem Symptomenkomplex bei Mikrozephalie und gleichzeitigem Hydrozephalus. *Kochmann.*

---

## Berichtigung.

In der Arbeit *Rühle* (Heft 1/2 dieses Bandes) muß es heißen:

auf S. 40 letzte Zeile „*dyspeptisch*" anstatt „dyseptisch",

auf S. 56, Zeile 12 von unten „*14tägig*", nicht 14tätig,

auf S. 59, Fußnote, zweite Zeile „*schwach*" anstatt „stark". Die letzte Zeile dieser Fußnote muß gestrichen werden.

# Sachregister.

Die **fett** gedruckten Zahlen bezeichnen Originalartikel.
Bsp. = Buchbesprechung. P. = Personalien.

## C.

**R.**



**S.**

T.

**U.**



**V.**



**W.**

# Namenregister.

Die **fett** gedruckten Zahlen bezeichnen Originalartikel.

# JAHRBUCH

FÜR

# KINDERHEILKUNDE

## UND PHYSISCHE ERZIEHUNG

Herausgegeben von

**J. v. BOKAY** BUDAPEST **A. CZERNY** BERLIN **E. FEER** ZÜRICH **O. HEUBNER** DRESDEN

**E. MORO** HEIDELBERG

105., der dritten Folge 55. Band.

Mit drei Tafeln und zahlreichen Abbildungen im Text.

## EMIL FEER
## ZUM 60. GEBURTSTAGE
GEWIDMET




BERLIN 1924
VERLAG VON S. KARGER
KARLSTRASSE 15



Altenburg,
Pierersche Hofbuchdruckerei
Stephan Geibel & Co.

# Inhalts-Verzeichnis.

I.

# Einige Bemerkungen zur neuzeitlichen Entwicklung der Kinderheilkunde.

Von

O. HEUBNER.

Wenn der verehrte Jubilar, dem diese Festschrift gewidmet ist, auf den Zeitabschnitt, in dem seine bisherige Tätigkeit sich abgespielt hat, zurückblickt, so darf er sich mit Befriedigung sagen, daß sich eine erfreuliche Wandlung, ja Umwertung seines Faches vollzogen hat. Es ist von dem Zustande einer empirischen Disziplin zur Höhe eines wissenschaftlichen Forschungsgebietes emporgestiegen. Zu danken ist dies dem Umstande, daß eine Reihe naturwissenschaftlich gut vorgebildeter und begabter junger Gelehrter dem Fache ihr Interesse und ihre Arbeit widmeten, und daß die einfach beschreibende Darstellung klinischer Tatsachen durch analytische und experimentelle Erläuterung und Begründung im Laboratorium wie am Krankenbette abgelöst wurde. So gibt es kaum ein Gebiet unseres Faches, wo nicht eine gewisse Umgestaltung oder Klärung der Begriffe und eine Wegweisung auf neue Bahnen sich geltend gemacht hätte, wo aber auch das letzte Ziel des Arztes, die Vorbeugung der Krankheit und die Heilung des Kranken, eine Förderung erfahren hätte. Daß in dem Gewoge dieser Bestrebungen nicht ausnahmslos völlig durchsichtige Quellen sprudelten, vielfach abgewartet werden muß, bis trübende Niederschläge sich zu Boden gesetzt haben, kann bei der Fülle der angegangenen Probleme nicht wundernehmen.

Wer noch die mangelhaften Einrichtungen und Pflegegewohnheiten früherer Zeiten in den Kinderabteilungen der allgemeinen Hospitäler, in den spärlichen Kinderkrankenhäusern, Krippen und Bewahranstalten erlebt hat und sie mit der von Reinheit glänzenden, im fleckenlosen Weiß der Ärzte, Pflegerinnen, Kinder und ihrer Betten leuchtenden jetzigen Krankenräume vergleicht, wird sich der Fortschritte, die die allgemeine Hygiene in der Sorge für die erste Bedingung erfolg-

reicher Arbeit am Kinde gemacht hat, eindringlich bewußt. Hinter ihr steht die individuelle Gesundheitspflege, die sich auf alle mit dem kranken Kinde, besonders dem Säugling, in Berührung kommenden Gegenstände und Geräte erstreckt, nicht zurück. Die Ernährung des Kindes ist durch die immer schärfer herausgebildete Erzeugung und Erhaltung tadelloser Zufuhr, sowie durch eine methodische Untersuchung des kindlichen Nahrungsbedarfes, woran sich der verehrte Jubilar ja schon in jungen Jahren rühmlich beteiligt hat, in den verschiedenen Altersstufen sichergestellt. Nicht minder hat Nachdenken und klinischer Versuch eine qualitative Änderung in der Zusammensetzung der Nahrung aus den einzelnen Nahrungsmitteln für den entwöhnten Säugling und das Kleinkind herbeigeführt, die mit manchem Vorurteil früherer Perioden gebrochen hat.

Die Bedeutung der Veranlagung, der Konstitution für Entstehung und Verlauf vieler Erkrankungen, besonders der Infekte, die während der rein bakteriologischen Richtung der Pathologie dem Bewußtsein der Ärzte verlorengegangen zu sein schien, und namentlich durch *Hüppe* und *Martius* wieder auferweckt wurde, fand in der pädiatrischen Forschung der letzten Jahrzehnte die verdiente Würdigung. Was dem Praktiker früher unter Bezeichnungen, deren gegenseitige Abgrenzung etwas verschwommen war, wohlbekannt war, nahm eine schärfere und gut differenzierte Gestaltung an, aus der die verständlichen und einleuchtenden Begriffe der exsudativen, lymphatischen, neuropathischen, hypotrophischen Konstitution und Krankheitsbereitschaft hervorgingen. Unter anderem hat die Kinderheilkunde zu der Untersuchung eines bis dahin noch kaum beachteten Vorgangs innerhalb der Gesamtverfassung des Organismus die erste Anregung gegeben, indem sie die Aufmerksamkeit auf den *Wasserwechsel* lenkte. Unter reger Mitbeteiligung der internen Medizin haben sich hier ganz neue Ausblicke auf die Physiologie und Kolloidchemie des Körpers ergeben, sowie Aufschlüsse über den Wert empirisch längst geübter therapeutischer Methoden (Trinkkuren, Schwitzkuren, Trockendiät).

Von den Allgemeinerkrankungen hat sich die Rachitis der mannigfaltigsten Durchforschung zu erfreuen gehabt. Nachdem eine sorgfältige Feststellung der anatomischen Veränderungen vorausgegangen war, haben biologische Untersuchungen auf verschiedenen Wegen und mit immer verfeinerterer Methodik das Wesen dieser Entwicklungsstörung zu ergründen versucht und

schöne Klarstellungen erreicht. Es ist nicht uninteressant, daß man wieder auf eine Annahme zurückzukommen scheint, die schon vor Jahren geäußert worden war, nach welcher endokrine Einflüsse ätiologische Beziehungen zu der Krankheit haben. Ihr Verhältnis zur Spasmophilie, die schon der früheren Generation manches Kopfzerbrechen gemacht hat, scheint einer allmählichen Lösung entgegenzugehen. Auch Richtlinien für sachgemäße Behandlung der Störung werden allmählich von dem Nebel frei, der bisher auf ihnen lagerte. Eine der wirksamsten allerdings wurde halb und halb auf empirischem Wege gewonnen.

Wohl am eifrigsten und vielseitigsten wurde dasjenige Feld beackert, das von jeher dem Kinderarzt mit der Wucht größter praktischer Wichtigkeit entgegengetreten ist und die ernstesten Aufgaben gestellt hat: die Verdauungs- und Ernährungsstörungen des Säuglings. Beobachtung, klinisches Experimentieren und zielbewußte Laboratoriumsarbeit haben zu Erweiterung unserer Kenntnisse und zu großzügiger Umgestaltung unserer Vorkehrungen gegen diese verwickelten örtlichen wie allgemeinen Vorgänge geführt. Wie nirgends sonst sind aber auch die Erfolge all dieser Arbeit eindrucksvoll genug: sie gipfeln in der Herabminderung der allgemeinen Säuglingssterblichkeit. Freilich konnten weder Studium noch Behandlung von Erfolg begleitet sein ohne die schon hervorgehobene hygienische Verbesserung der Krankenpflege in weitestem Umfange.

Einen Alten beschleicht eine gewisse philosophische Betrachtung des Spiralganges von Wissen und Wissenschaft, wenn er die Forscher der Gegenwart mit den nämlichen Problemen ringen sieht, die seine eigene Jugend beschäftigt haben: Bedeutung der Bakterien, der Stauung, Zustandekommen der sogenannten Intoxikation oder Toxikose u. a. — freilich auf dem geläuterten Boden vieler verdienstvoller neuer Entdeckungen. —

Groß war der Einfluß der Bakteriologie und Immunbiologie auf die Anschauungen und die Betätigungen des Kinderarztes in den für ihn so wichtigen Infektionskrankheiten, den Masern, Keuchhusten, Diphtherie und Scharlach. In die uns beschäftigende Periode fallen die großen Entdeckungen der Antitoxine, der Vorgänge zwischen Gift und Körperreaktion, wie sie gerade das Kindesalter in dem Studium der Serumkrankheit, der Vakzination hat erkennen lassen. Die Vorstellungen von Antigen und Allergie, von Komplementbindung, die

Selbsthilfe des Organismus durch Abstoßung von Seitenketten: alles dieses ist auf pädiatrischem Boden gesät und geerntet worden. Die spezifische Behandlung der Diphtherie war (für die Mehrzahl der Kinderärzte wenigstens) mit einem befreienden Aufatmen verknüpft, die die vorherige trübe Resignation ablöste. Nachher wuchs die Proteinkörpertherapie empor, die freilich solch durchschlagende Erfolge, wie jene, noch nicht zu erzielen vermag und sogar gegen die Impfung mit bakteriellen Produkten noch zurücksteht.

Aber ein glänzendes Ergebnis biologischen Denkens und biologischer Technik ist die Masernprophylaxe, deren Inangriffnahme nicht zu den schwächsten Ruhmestiteln der pädiatrischen Arbeit gehört.

Sehr rege hat sich unser Fach an den Arbeiten zur Erforschung und Behandlung der kindlichen Tuberkulose beteiligt. Seitdem mit genialer Intuition festgestellt war, daß der Keim zur späteren Schwindsucht schon im frühen Kindesalter gelegt wird, steigerte sich das Interesse der Kinderärzte an dieser verheerendsten Volkskrankheit von Jahr zu Jahr; der Gestaltung des Leidens während der verschiedenen Altersstufen wurde nachgespürt, die biologische und röntgenologische Diagnostik verfeinert, der Behandlung neue und erfolgreiche Maßnahmen zugeführt. Ganz besonders wurde der soziale Kampf gegen die Ausbreitung der Seuche in der Bevölkerung in Angriff genommen.

Große praktische Wichtigkeit haben die Forschungen erlangt, die den Neu- und Frühgeborenen gewidmet worden sind. Hat die pathologische Untersuchung uns neue Aufschlüsse über die bei den letzteren das Leben bedrohenden Blutungen in verschiedene Organe gegeben, so hat die Pflege und Diätetik beider Kategorien von jungen Lebewesen durch die Bemühungen der Leiter solcher Abteilungen eine Methodik erreicht, die es gestattet, weit mehr lebensschwache Kinder in die Höhe zu bringen, als das noch vor wenig Jahrzehnten der Fall war.

Der Einfluß der Kolloidchemie auf den Fortschritt unserer Wissenschaft macht sich auf mehreren Gebieten unter anderem besonders an den Einblicken geltend, die wir auf die im Blute ablaufenden Vorgänge gewonnen haben. Man betrachte den Abstand zwischen den gegenwärtig möglichen Vorstellungen über Ebbe und Flut anorganischer wie organischer Bestandteile in diesem „ganz besonderen Safte“ je nach Bedarf der einzelnen Organe und vergleiche sie mit den unbefriedigenden Kennt-

nissen, die uns vor etwa zwei Menschenaltern zur Verfügung standen. Damals wandten sich die exakten Forscher von der Beschäftigung mit der chemischen Beschaffenheit des Blutes überhaupt ab, da die zu Gebote stehenden Methoden zu brauchbaren Ergebnissen nicht führen konnten. Jetzt aber lernen wir die wechselseitige Einwirkung zwischen Blut und Einzelorgan mehr und mehr kennen, wobei das Kind mit seiner von Tag zu Tag sich umformenden und wachsenden Körpersubstanz ein vorzügliches Forschungsfeld bietet.

Gegenüber all diesen mehr auf allgemeine Zustände gerichteten Bestrebungen treten vielleicht die auf die Durchforschung örtlicher Erkrankungen zielenden etwas zurück. Doch sind auch diese keineswegs gänzlich vernachlässigt worden, namentlich, soweit sie von infektiösen Momenten beherrscht werden. Erst in neuerer Zeit ist man über die Bedeutung der Grippe beim Säugling und Kleinkind ins klare gekommen und hat erkannt, daß diese äußerst leicht übertragbare Erkrankung einen wesentlich größeren Anteil an dem sogenannten Hospitalismus hat als z. B. übertragbare Darmkrankheiten.

Wie ferner aus pathologischer Untersuchung und klinischer Beobachtung einer Krankheit zuweilen eine Vermehrung unserer allgemeinen biologischen Erkenntnis herausspringt, zeigt sich an der erst vor wenig Jahren neu aufgetauchten und das Kindesalter besonders stark in Mitleidenschaft ziehenden epidemischen Enzephalitis. Wesentlich durch deren Studium haben gewisse Hirnprovinzen, die sich um die Substantia nigra und das Infundibulum gruppieren, plötzlich Sprache und Leben für uns gewonnen, während sie bis dahin einem unbeschriebenen Blatte glichen. — Auch den funktionellen und anatomischen Nierenstörungen des Kindes haben zahlreiche Untersuchungen gegolten. —

Von Fortschritten in der Behandlung des kranken Kindes ist bereits mehrfach die Rede gewesen; doch sei noch die ausgiebige Benutzung physikalischer Heilmethoden in der neuzeitlichen Kinderheilkunde hervorgehoben. Abgesehen von der chirurgischen und orthopädischen Methodik, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll, ist es besonders die Sonnen- und Strahlentherapie, die für das Kindesalter eine zunehmend ersprießliche Verwendung findet. Die Heilfaktoren, die uns Seestrand und Hochgebirge liefern, werden immer klarer durchschaut und mit Bewußtsein zur Heilung konstitutioneller Störungen wie chronischer örtlicher Leiden benützt. Beinahe ans

Wunderbare grenzt der fast spezifische Heilerfolg, den die Radiotherapie auf eine solche Allgemeinerkrankung wie die Rachitis ausübt.

Auch im Bereich der Diätetik liefert das Kindesalter in Gestalt der Rachitis und des Säuglingsskorbutes geeignete Unterlagen für das Studium der Lehre von den Ergänzungsstoffen.

Kurz, wohin der Blick sich wenden mag, überall begegnet er einer lebendigen Bewegung nach vorwärts, mit neuen Mitteln, auf neuen Wegen.

Aber das glänzende Bild hat auch seine Kehrseite. Sie liegt zum kleineren Teil im Wesen der Dinge. Wenn gegenüber den Bestrebungen, den Fragen bis ins kleinste Detail auf den Grund zu dringen, vielleicht die Gefahr vorliegt, sich ins einzelne zu sehr zu verlieren, so regt sich der Wunsch, daß uns auch Ingenien beschert sein möchten, die imstande sind, großzügige Zusammenfassungen zu konzipieren, die weite Blicke auf größere Gebiete unseres Wissens eröffnen und die Gesamtheit der Fachgenossen auf die allgemeine Hebung unserer Vorstellungen von dem naturwissenschaftlichen Geschehen hinweisen. Es dünkt mich, daß die Forschung in der Pädiatrie weit genug vorgeschritten ist, um eine derartige Philosophie der positiven Ergebnisse zu gestatten. Es möchte das wohl vor allem Aufgabe des Lehrers sein, der aber sich nicht auf die momentane Zuhörerschaft beschränken dürfte. Daß die Gesamtheit der Mitarbeiter sich in einzelne „Schulen“ spaltet, dürfte für den Fortschritt nur nützlich sein, besonders wenn diese kameradschaftlich nebeneinander marschieren, um schließlich vereint die Probleme zu erledigen.

Im einzelnen hat die Praxis noch mancherlei Anliegen an die wissenschaftliche Kinderheilkunde. Es ist zu beklagen, daß in bezug auf die Terminologie der Ernährungsstörungen auch bei der Tagung der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Leipzig eine Einigung sich nicht hat zustande bringen lassen. Die Diagnostik steht vielfach noch nicht auf der erforderlichen Höhe. So befindet man sich z. B. im Einzelfalle trotz der Mithilfe der Durchleuchtung noch recht oft im Zweifel, ob chronisches Fiebern auf Bronchialdrüsentuberkulose zu beziehen ist oder nicht; so fehlen öfters sichere Anhaltspunkte, Natur und Bedeutung von Krämpfen abzuschätzen oder die eitrige Perikarditis beim Säugling zu erkennen, und vieles andere. — Und wie vielen Erkrankungen steht der Kinderarzt als Heilung-

bringer noch ganz ohnmächtig gegenüber. Traurig, beschämend ist die Rolle, die er am Krankenbette einer Miliartuberkulose, einer tuberkulösen Meningitis spielt; und für Enzephalitis und Poliomyelitis ist noch kein Serum, kein Protein- oder Bakterienprodukt gefunden. Den schweren Scharlachkranken entreißen wir dem Tode nicht; die kindlichen Nephrosen überliefern wir dem erwachsenen Alter, wenn es überhaupt erreicht wird, ohne Aussicht auf Genesung. Es entspricht eben noch an manchen Stellen unseres Wirkens dem Wissen nicht das Können.

Jedoch zur Zeit verschwinden diese einzelnen Schatten im Bilde vor dem düsteren Schleier, den unsere äußere Lage, unser Elend der Nachkriegs- und Revolutionszeit darüber breitet. All den geschilderten Errungenschaften der sozialen und individuellen Hygiene droht der Untergang. Hunderte von Versorgungsgelegenheiten für unsere zukünftigen Generationen sind schon zugrunde gegangen, und wenn selbst die größte und besteingerichtete Anstalt zur Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit Deutschlands vor der Gefahr steht, ihre Pforten schließen zu müssen, so gehören schon gute Nerven dazu, Mut und Tatkraft nicht zu verlieren.

Aber gerade unsere wissenschaftliche Arbeit läßt uns nicht verzweifeln. Sie hält das Haupt höher als je und hat die schwerste Phase ihres Kampfes mit der Not des Schicksals jetzt vielleicht schon hinter sich.

Unseren verehrten Kollegen können wir zu seiner Jubelfeier in zweifacher Weise beglückwünschen: daß er mit voller Arbeitskraft in das siebente Jahrzehnt zu weiterer erfolgreicher Tätigkeit eintritt, und daß er in einem Lande lebt, das nicht durch Haß, Neid und Mißgunst zerstört ist, sondern in selbsterrungener Unabhängigkeit weiteres Blühen von Wissenschaft und Kunst gewährleistet.

II.

# Über die Herpes-zoster-Varizellen-Frage.

Von

Prof. JOHANN v. BÓKAY,
Budapest.

(Hierzu 15 Abbildungen.)

Meine in- und ausländischen Kollegen haben meine diesbezüglichen im Jahre 1892, bzw. 1909 erschienenen Veröffentlichungen Jahre hindurch kaum beachtet, bis endlich meine in 1918 herausgegebene Studie sowohl in der heimischen wie in der ausländischen (französischen, englischen, amerikanischen und schweizerischen) Literatur entsprechenden Widerhall fand und im Jahre 1920 meine Ansichten durch *Arnold Netter* in einer Fachsitzung der Pariser *Académie de Médicine* gegenüber den Zweiflern öffentlich verteidigt wurden[1]); in 1922 äußerte er sich auf Grund seiner klinischen Erfahrungen in der *Société médicale des Hôpitaux* folgendermaßen: „*Als mir zum erstenmal die Beobachtungen Bókays bekannt wurden, war ich ungläubig; doch obwohl ich die Beobachtungen der strengsten Kritik unterworfen habe, mußte ich seither zu der Überzeugung gelangen, daß das Wahre manchmal unwahrscheinlich ist*[2])."

Seit 1918 hat meine Studie in der ausländischen Literatur zu zahlreichen Veröffentlichungen Anregung gegeben; der größte Teil derselben ist im British med. Journal, British Journ. of Dermatology, Lancet und im Bulletin de l'Académie de Médicine erschienen, und durch dieselben wurde die Existenz jenes Krankheitsbildes, welches ich in 1909 mit der Bezeichnung Herpes-zoster varicellosus in die Pathologie und medizinische Nomenklatur eingeführt habe, endgültig festgestellt.

Im Jahre 1888, mithin vor 35 Jahren, bemerkte ich zum erstenmal, daß in einer Familie, wo das eine Kind vor etwa 10 Tagen an einer Gürtelrose (Zoster thoracalis) erkrankt war, bei dem anderen Kind typische Varizellen auftraten.

Diese einzelne Beobachtung wäre meiner Aufmerksamkeit vielleicht entgangen, doch einige Wochen später sah ich zum

[1]) „L'identité d'origine de la varicelle et d'un certain nombre de zonas . . . que je défends après *Bókay* est ainsi nettement confirmée."

[2]) „Le vrai peut quelquefois n'être pas vraisemblable."

*zweitenmal,* ebenfalls in der Privatpraxis, das gleiche Aufeinanderfolgen von Zoster und Varizellen, so daß meine Aufmerksamkeit direkt auf den etwaigen Zusammenhang zwischen den zwei Krankheiten gelenkt wurde. Bei dieser letzteren Beobachtung war die erste Erkrankung ein Zoster abdominalis bei dem einen kleinen Mädchen der Familie, und ungefähr *10 Tage später* trat bei einem anderen schon halbwüchsigen Mädchen derselben Familie eine etwas ungewohnt starke, aber typische Varizelleneruption auf. Dies waren meine ersten, *fundamentalen* Beobachtungen; und indem ich auf Grund derselben meine Wahrnehmungen fortsetzte, konnte ich am Internationalen Ärztekongreß zu Budapest, im Jahre 1909, an Hand von 9 Fällen folgenden Satz aufstellen: *„Das Varizellenvirus kann infolge bisher unbekannter Umstände anstatt einer allgemeinen Eruption einen typischen Zoster hervorrufen, und durch diesen Zoster werden die Varizellen auf andere Individuen übertragen.“* :: Natürlich bezog ich die varizellogene Ätiologie nur auf einen Teil der Zosterfälle.

Die Zahl der Beobachtungen nahm in meinem Krankheitsmaterial ständig zu; sie betrug in 1918 14 Fälle, und gerade der 14. Fall, bei dem gleichzeitig Zoster und Varizellen auftraten, und der nach 14, bzw. 16 Tagen (das heißt entsprechend der Inkubationszeit der Varizellen) von zwei weiteren Erkrankungen an Varizellen gefolgt wurde, veranlaßte mich in 1918 nochmals, meine Erfahrungen zu veröffentlichen; denn durch diesen Fall erschien mir die Richtigkeit meiner in 1909 geäußerten Meinung als vollkommen erwiesen, das heißt ich war der Ansicht, daß meine rein klinischen Beobachtungen außer jeden Zweifel bewiesen haben, daß das bisher unbekannte Varizellenvirus unter gewissen Umständen sich als reine Zostereruption manifestieren kann, und ich hielt es für sehr fraglich, ob wohl ein Teil der von Dermatologen publizierten Zoster-generalisatus-Fällen nicht eine mit meinem 14. Fall analoge Ätiologie haben könnte.

Dies ist die kurz zusammengefaßte Geschichte der Frage bis zu dem Jahre 1918, und seither hat sich mir eine ganze Reihe aus- und inländischer Kollegen als Mitarbeiter zu dem weiteren Ausbau dieser in pathologischer Hinsicht *nicht unwichtigen* Frage angeschlossen, und die in der Weltliteratur in über *50* Artikeln niedergelegten mehr als *200* Beobachtungen erlauben mir heute die Frage auf erweiterter Grundlage zu erörtern.

Die Sichtung der aus der Literatur gesammelten Fälle und meiner eigenen Beobachtungen zeigt, daß meistens die *primäre*

*Erkrankung* ein in der Familie oder in deren Umgebung bei einem Kind oder einem Erwachsenen auftretender *typischer Zosterfall* war; auf diesen folgten dann nach *8—20 Tagen* (im Durchschnitt nach 2 Wochen), also entsprechend der Inkubationszeit der Varizellen, bei einem oder bei mehreren Kindern der betreffenden Familie bzw. in deren Umgebung Erkrankungen an *typischen Varizellen*, und zwar unter solchen Umständen, durch welche eine *andere* Infektionsquelle ausgeschlossen werden konnte. Sowohl die an Varizellen wie die an dem primären Zoster erkrankten Personen hatten mit einigen wenigen Ausnahmen Varizellen *noch nicht* überstanden, oder falls es sich um Erwachsene handelte, so hatten sie die Windpocken im Kindesalter durchgemacht.

*Der Zusammenhang zwischen Herpes zoster und Varizellen erscheint am häufigsten entsprechend diesem Typus I* (siehe Abb. 1). *Henri Netter*, der in seiner in 1921 erschienenen




Abb. 1. Abb. 2.

Das Oblong bezeichnet den Zoster, die Kreise die Varizellen. Die den Säulen beigefügten römischen Ziffern drücken die genaue Zahl der zwischen den zwei Erkrankungen verstrichenen Tage aus.

Dissertation das Material seines Vaters zusammenfaßte und die Angaben der Weltliteratur tabellarisch ordnete, konnte 87 derartige Fälle feststellen; heute hingegen ist die Zahl derselben schon *erheblich* mehr. Bei dem viel seltener beobachteten Typus II sind die *Varizellen die primäre Erkrankung* und werden durchschnittlich nach 14 Tagen von einem Herpes-zoster-Fall gefolgt (siehe Abb. 2). Ich konnte bloß einen hierher gehörigen Fall beobachten; ,in der Zusammenstellung von *H. Netter* sind bis 1921 insgesamt 15 Fälle aufgezählt.

Vergleichen wir die beiden Typen auf Grund der Tabellen von *H. Netter*, so ergibt sich, daß aus der Gesamtzahl von 102 Beobachtungen *85,5% auf Typus I, 14,5% auf Typus II entfallen*, und ungefähr dieser Prozentsatz ist auch bis zur Gegenwart gültig.

Die erwähnten Daten beweisen schon durch die imponierende Zahl der Beobachtungen den ätiologischen Zusammenhang, und schließen eine zufällige Koinzidenz aus; als weitere

Beweise für die Identität der Ätiologie dienen die folgenden interessanten und wichtigen Beobachtungen:

a) Es wurde beobachtet, daß *nach einer primären Erkrankung an Varizellen nach ungefähr zwei Wochen bei einer anderen Person ein Zoster auftrat, und nach weiteren zwei Wochen erkrankte eine dritte Person an Varizellen.* [*Feers*[1]) Beobachtung aus Zürich (1920) und der Fall von *A. Netter*[2]) (siehe Abb. 3 und 4).]

b) Andererseits wurde beobachtet, daß als *primäre Erkrankung ein Zosterfall auftrat; auf diesen folgte dann nach etwa zwei Wochen bei einer zweiten Person eine Erkrankung an Varizellen, und diese wurde dann nach weiteren zwei Wochen bei einer dritten Person von einer Zostereruption gefolgt.*

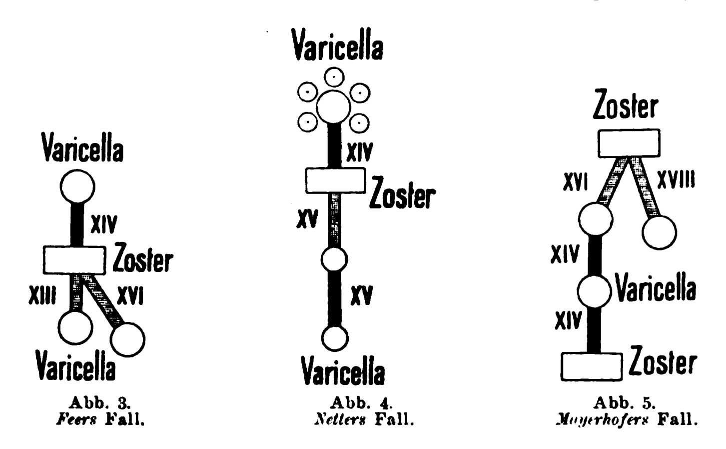



Abb. 3. *Feers* Fall. Abb. 4. *Netters* Fall. Abb. 5. *Mayerhofers* Fall.

[*Mayerhofers*[3]) Fall (1923) aus der Wiener Klinik von *Pirquet* (siehe Abb. 5).]

c) Ferner wurde beobachtet, daß *auf einen Varizellenfall als primäre Erkrankung nach zwei Wochen bei einer zweiten und dritten Person Varizellen bzw. Zoster auftraten.* Dies beobachteten *Durand* und *Netter*[4]) in Paris im Jahre 1920; dieser Fall ist wertvoll, weil auf den ersten Varizellenfall nach etwa zwei Wochen drei Erkrankungen folgten, und zwar zwei Varizellen und ein Zoster (siehe Abb. 6).

d) Es wurde zwar bisher nicht beobachtet, daß auf einen Zosterfall nach ungefähr zwei Wochen bei zwei anderen Per-

---

[1]) Schweiz. med. Wschr. 1920. Nr. 3.

[2]) Académie de Médicine. (Paris) 1920. 29. Juni.

[3]) Wiener med. Wschr. 1923. Nr. 24.

[4]) *H. Netter*, Identité d'origine entre un certain nombre de zonas et la varicelle. Paris 1921.

sonen Varizellen und Zoster aufgetreten wären [1]) (siehe Abb. 7), doch kennen wir den Fall von *Magda Frey* aus der Breslauer Kinderklinik [2]), *bei dem auf einen Zoster nach sieben Tagen bei einem anderen Kind wieder ein Zoster folgte, und bei diesem Kind waren außer der Zostereruption auf verschiedenen Hautpartien einzelne zerstreute Bläschen zu sehen; nach 15 bzw. nach 16 Tagen traten dann bei zwei anderen Kindern typische Varizellen auf* (siehe Abb. 8).

Inwiefern können nun unsere sich auf die Klinik der Varizellen und des Zosters beziehenden Kenntnisse zur Unterstützung bzw. Befestigung meiner ätiologischen und pathologischen Folgerung herangezogen werden?

Schon vor längerer Zeit fiel es einzelnen Beobachtern auf, daß bei Varizellen die Bläschen auf einzelnen Hautpartien eine

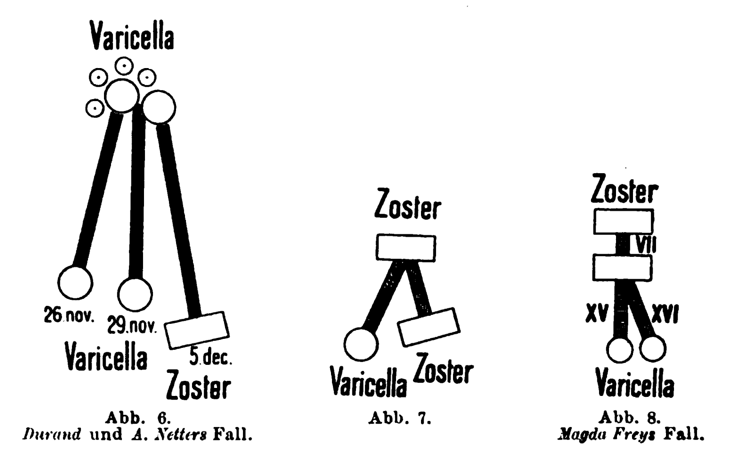



Abb. 6. *Durand* und *A. Netters* Fall.

Abb. 7.

Abb. 8. *Magda Freys* Fall.

an Zoster erinnernde Anordnung aufweisen können. So erwähnt dies *Henoch* in 1892, und dieselbe Bemerkung macht *Thomas* in dem Sammelwerk von *Ziemßen, Jennings* in dem amerikanischen Sammelwerk der Pädiatrie von *Keating,* ferner *Svoboda* in *Pfaundler-Schloßmanns* Handbuch, und *Jochmann* in seinem bekannten Werk. Diese Beobachtung ist also *keine neue,* bloß die Erklärung war eine unrichtige, indem man im allgemeinen die gruppenförmige Anordnung der Varizellenbläschen an einzelnen Prädilektionsstellen der Haut auf die Hautspannung bzw. den Druck der Bekleidung zurückführte.

Betrachten wir nun jene sich auf den Zoster beziehenden

---

[1]) Während der Drucklegung meines Artikels kam mir der Fall *A. Bergerons* zur Kenntnis, bei dem auf einen primären Zoster nach 17 Tagen bei 2 anderen Kindern Zoster und Varizellen auftraten. Publiziert durch *A. Netter* in der Société de Pédiatrie (Paris) im Nov. 1922.

[2]) Jahrb. f. Kinderh. Bd. 92. 1920.

Tatsachen, die bei der Beurteilung der Frage als beachtenswert erscheinen.

In 1893 beschrieb *Tenneson* eine bis dahin unbekannte Form des Zosters, bei welcher neben einer mit Fieber einhergehenden typischen Zostereffloreszenz auf den verschiedensten Stellen der Haut, auf dem Rumpf, den Gliedern, am Kopf, ja sogar auf der Mundschleimhaut regellos zerstreute Bläschen mit wasserklarem Inhalt auftraten, und zwar gleichzeitig mit der Zostereruption. Aus den Bläschen entstanden in kurzer Zeit Krusten, und nach dem Abfallen der Krusten verschwanden sie spurlos. *Tenneson* benannte diese Bläschen „*Vesicules aberrantes*“. *Molinié, Haßlund, Beyer, Weidenfeld, Ehrmann, Kreibich,*

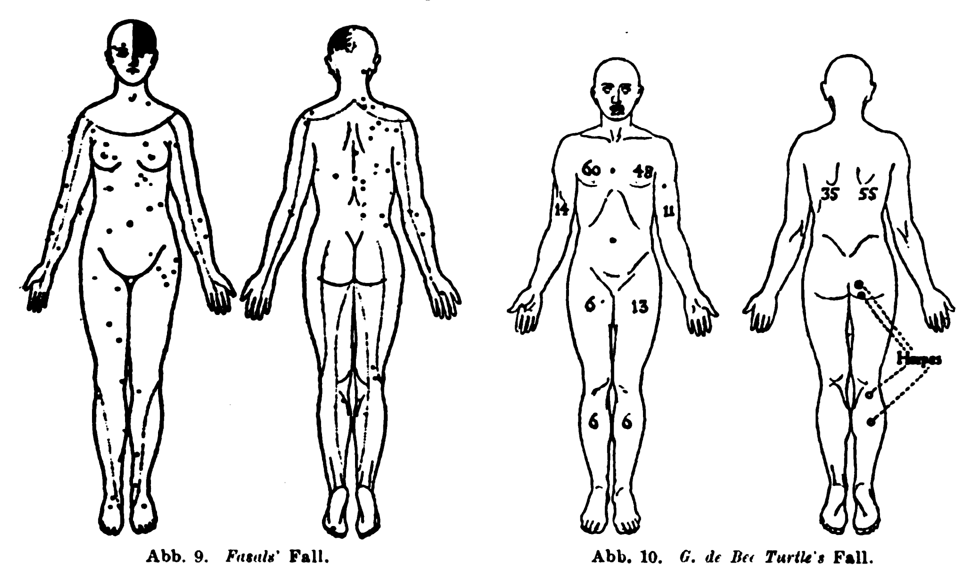



Abb. 9. *Fasals'* Fall. Abb. 10. *G. de Bec Turtle's* Fall.

*Ullmann* und *Fasal,* sowie in neuester Zeit (1923) *Parounagian* und *Goodman* (Nr. 4) berichten über ähnliche Erfahrungen, und diese Fälle werden von den Dermatologen als „*Herpes zoster generalisatus*“ bezeichnet. Dieser Zoster generalisatus darf nicht verwechselt werden mit jenen Zosterfällen, bei welchen die Eruption auf verschiedenen, voneinander räumlich getrennten Nervengebieten auftritt (*Colombinis* Fall), welche Fälle in der Dermatologie als *Zona universalis* benannt werden. In welch auffallend großer Zahl diese verirrten Bläschen in einzelnen Fällen auftreten können, illustriert besonders der Fall *Fasals* [1]), der Fall von *Parounagian* und *Goodman* [2]), sowie *Turtles* Fall [3]) (siehe Abb. 9, 10 und 11).

---

[1]) Arch. f. Dermat. u. Syph. 1909. 95. Bd.

[2]) Arch. of Dermat. and Syphilodology. Vol. 7. No. 4.

[3]) The Lancet. 1921. Vol. cc.

Daß diese sogenannten „*Vesicules aberrantes*" in einem Teil der Fälle nichts anderes als Varizellenbläschen sind, habe *ich* als *erster* erkannt und durch meinen schon erwähnten Fall aus dem Jahre 1918 in ganz eindeutiger Weise demonstriert.

Dieser für die Beweisführung besonders wertvolle Fall war der folgende:

Der 8jährige Knabe V. G. wurde am 28. März 1918 in eine der internen Abteilungen (20 Betten) des Stefanie-Kinderspitals aufgenommen. Der Knabe erkrankte vor 4 Tagen, und nach den Angaben der Mutter bestanden die am rechten Fußrücken und Unterschenkel befindlichen Bläschengruppen sowie die am Rumpf und an den Gliedern zerstreuten einzelnen Bläschen seit 2 Tagen. Von akuten Exanthemen hatte das Kind nur Scharlach überstanden.



Abb. 11. *Parounagian's* Fall.

Der Knabe ist gut genährt und gut entwickelt. Morgentemperatur am Tage der Aufnahme 38,5° C, in den späten Abendstunden steigt die Temperatur bis 39,2°. *Am rechten Fußrücken, vom unteren Drittel des Unterschenkels bis zu den Zehenspitzen, sind ausschließlich auf der Streckseite erbsengroße eng aneinander liegende, teilweise bis zu Bohnengröße zusammengeschmolzene, in Gruppen geordnete Bläschen mit wasserklarem Inhalt zu sehen, welche die Dorsalfläche des Fußes mit Ausnahme der 4. und 5. Zehe und des rechten Fußrückenrandes vollständig bedecken.* Die Haut ist kaum gerötet, die einzelnen Bläschen bilden regelrechte Halbkugeln, nabelförmige Einziehungen sind nicht zu sehen; die durch Verschmelzung benachbarter Bläschen entstandenen größeren Bläschen haben eine ovale bzw. unregelmäßige Gestalt. *Auf dem ganzen Körper, einschließlich der behaarten Kopfhaut, sind zerstreute meist kümmerhaft entwickelte Bläschen von der Größe eines Hirsenkornes bis zu einer Linse zu sehen; einzelne Bläschen beginnen schon einzutrocknen.* Auf der Streckseite sind die Bläschen anscheinend in größerer Zahl

vorhanden; die *Gesamtzahl* dieser zertreuten Bläschen beträgt etwa *100*. Auch diese zerstreuten Bläschen weisen keine nabelförmigen Einziehungen auf. Auf der Bindehaut und auf der Mundschleimhaut sind keine Bläschen zu finden. Das Allgemeinbefinden ist ein ziemlich gutes, doch schmerzt der mit Bläschen dicht besäte Fuß. (S. Abb. 12.)

*Diagnose: Zoster (Blaschko: „Zoster im vierten Lumbalgebiete").* Bezüglich der zerstreuten Bläschen war ich bei der Aufnahme nicht im klaren, ob ich dieselben als *aberrierte* Zosterbläschen *(Zoster generalisatus)* oder aber als eine schwach entwickelte Varizelleneruption auffassen soll; das Bild erinnerte *sehr* an letztere. Der Knabe wurde absichtlich auf die interne Abteilung gelegt und nicht isoliert, denn ich nahm an, daß, falls es sich wirklich

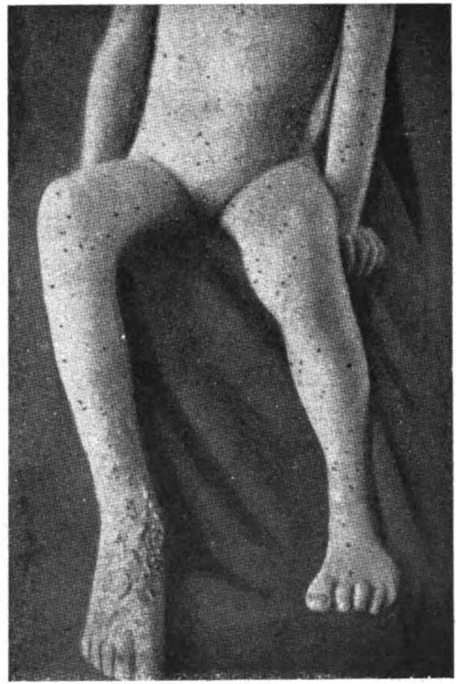


Abb. 12. Mein Fall.

um Varizellen und eine durch dieselben hervorgerufene Zostereruption handelt, eine Infektion einzelner anderer Spitalskranker Kinder derselben Abteilung kaum ausbleiben wird. In diesem Fall war der Eintritt von Erkrankungen an Varizellen bei den Kranken der Abteilung nach Ablauf von ungefähr 2 Wochen, d. h. für Mitte April, zu erwarten.

In den folgenden 2 Tagen betrug die Temperatur im Mastdarm maximum 38,2°; am Fußrücken war stellenweise ein auffallendes Zusammenfließen der Bläschen zu beobachten, am Rumpf an den Gliedern und an der behaarten Kopfhaut entwickelten sich stellenweise noch neue Bläschen, während ein Teil der bereits am Tage der Aufnahme vorhandenen Bläschen zu inkrustieren begann. Der Knabe befindet sich wohl, der Fuß schmerzt schon kaum.

Am 31. sind schon alle zerstreuten Bläschen zu Krusten umgewandelt, und auch die Zostereruption am Fuß und am Unterschenkel beginnt einzutrocknen.

Am 10. April haben sich die Zosterkrusten von der Haut abgelöst und an ihrer Stelle ist die blaßrote Epidermis zu sehen.

Die Stellen, wo sich die zerstreuten Bläschen befanden, sind nach dem Abfallen der Krusten kaum wahr zu nehmen.

*Am 11. April traten auf einem der Betten des Nachbarkrankensaales, bei der wegen Genu valgum rachiticum zwecks Osteotomie aufgenommenen 8jährigen Ilona H. typische Varizellen mittlerer Intensität auf, und am 13. April war bei einem 8jährigen, wegen Empyema thoracis operierten Mädchen dasselbe Auftreten von typischen Varizellen, ebenfalls von mittlerer Intensität, zu beobachten.* Bemerkt soll werden, daß die beiden benachbarten Krankensäle durch einen gemeinsamen Zwischenraum verbunden sind, in dem sich die außer Bett befindlichen Kranken tagsüber aufhalten, die Mahlzeiten einnehmen, und die Türen beider Säle werden ständig offen gehalten, damit die Krankenschwester die Patienten in beiden Sälen stets überwachen kann. Betonen möchte ich ferner, *daß es zu jener Zeit auch auf allen übrigen Abteilungen des Spitals keinen einzigen Varizellenfall gab, und daß sowohl auf der betreffenden Abteilung wie auf den übrigen Abteilungen des Spitals Erkrankungen an Windpocken seit Monaten nicht vorkamen.* Daß die Varizellen etwa durch Besucher importiert worden wären, können wir vollkommen ausschließen, denn im Sinne der Spitalsregeln ist Kindern der Eintritt in die Krankensäle strengstens untersagt.

Auf Grund dieses Falles halte ich es für sehr fraglich, ob die Fälle von *Fasal,* ferner von *Parounagian* und *Goodman* sowie von *Turtle* wirklich Zoster-generalisatus-Fälle waren (über die übrigen Fälle der Literatur möchte ich mich nicht äußern, da ich die Details derselben nicht kenne), sondern ich bin der Meinung, daß dieselben wahrscheinlich mit meinem Fall analoge Erkrankungen, d. h. *generalisierte Varizelleneruption aufweisende Herpes-zoster-varicellosus-Fälle waren.*

Wenn wir die Abbildungen der Fälle von *Fasal,* von *Parounagian* und *Goodman* und von *Turtle* mit der Photographie unseres Varizellen-Zosterfalles vergleichen (s. Abb. 9, 10, 11 und 12), so ist ohne Zweifel eine auffallende Ähnlichkeit der vier Fälle feststellbar. Bei der Beurteilung des Falles von *Fasal* muß noch besonders der Umstand Bedenken erwecken, daß *Fasal* die *„aberrierten Bläschen"* folgendermaßen beschreibt: *„Die Bläschen sind zum geringen Teil von wasserklarem Inhalt erfüllt, einige von einem roten Hof umgeben und sehen wie Varizellen aus!"* Ähnlich beschreiben die *aberrierten* Bläschen *Ehrmann* und *Brandweiner,* sowie die drei amerikanischen Kollegen. Es liegt mir natürlich fern, die Existenz des Zoster generalisatus bzw. der aberrierten Zosterbläschen im allgemeinen verneinen zu wollen, doch ist bei der Beurteilung solcher Fälle eine *strenge Kritik* und *große Vorsicht* notwendig. Dies zeigt z. B. jener Fall, wo *Riehl* (Wien) bei einem Erwachsenen, bei dem ein anderer Dermatolog vor einem Tag einen Zoster generalisatus annahm, eine beginnende Variola-

eruption mit zosterartiger Anordnung der Bläschen an einer Stelle der Haut feststellen konnte. Der weitere Verlauf der Erkrankung, und ob nicht auch bei diesem Falle eine stärkere Varizelleneruption in Betracht kommen konnte, ist mir nicht bekannt, da der Fall nicht eingehend beschrieben wurde. *Riehl* berichtete nämlich über diese Beobachtung nur in einigen Worten im Laufe einer Diskussion, die im Anschluß an die Vorstellung eines Zoster-generalisatus-Falles durch *Lipschütz* in der Sitzung vom 28. April 1909 in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft entstanden war.

Daß die Zosterfälle sich zeitweilig in auffallender Weise häufen, bemerkten einzelne Dermatologen schon in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts. So betont dies *Tilbury Fox* schon im Jahre 1871, und *S. C. Chew* erwähnt dieses zeitweilig gehäufte Auftreten des Zoster ebenfalls schon in den 70er Jahren in der „Baltimore Clinical Society", indem er schreibt: „*It seemed as if were in a wave* (Welle) *of zoster*". Über eigentliche Zosterepidemien wird erst seit 1889 berichtet, seitdem der aus Ungarn gebürtige Wiener Dermatologe *Kaposi* in der Jahressitzung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft seinen Vortrag „*Über die jüngste Zosterepidemie und zur Ätiologie des Zoster*" hielt. Er begann denselben mit folgenden Worten: „*Wer hat von einer Zosterepidemie gehört oder gelesen?*" Nach diesem Vortrag war das gehäufte Auftreten von Zosterfällen besonders in den Monaten März und April sowie im Oktober und November zu beobachten, und *Kaposi* ist der Ansicht: „*daß der Zoster überhaupt de norma vorwiegend in kleinen Epidemien auftritt*".

Die Kenntnis obiger Angaben veranlaßte mich, *die Häufigkeit des Auftretens von Zosterfällen* in Budapest zu studieren und mit *den Kurven der Varizellenepidemien* zu vergleichen; dadurch hoffte ich auf jene wichtige Frage eine Antwort zu erhalten, *ob der Zoster varicellosus einen beträchtlichen Teil aller Zosterfälle mit infektiöser Ätiologie ausmacht oder nicht.* Zu diesem Zweck stellte ich aus meiner klinischen Ambulanz, die einen *sicheren* Rückschluß auf die Epidemien der Hauptstadt erlaubt, die Zahl der Varizellenfälle in den letzten zehn Jahren Monat für Monat zusammen, und auf Grund meiner Daten konstruierte ich die Kurve der Erkrankungen an Varizellen und verglich dieselben mit der Zosterkurve der Hauptstadt im selben Zeitraum. Die Zahlen der letzteren wurden teils aus meinem Krankenmaterial, teils aus dem reichen poliklinischen Material der Dermatologischen Universitätsklinik Professor *Nékáms* gewonnen; in dieser Klinik

*konzentriert* sich so ziemlich das dermatologische Krankenmaterial der Hauptstadt. Betrachten wir nun den Verlauf beider Kurven und das Verhältnis derselben zueinander, so ist zu entnehmen, daß, während von 1913 bis 1918 die beiden Kurven regellos und unabhängig voneinander verlaufen, *von 1919 bis 1923 doch ein ausgesprochener Parallelismus festzustellen ist* (s. Abb. 13).

Ich möchte zwar aus dieser Tatsache überhaupt keine Schlüsse ziehen, doch halte ich sie für beachtenswert. Jedenfalls wäre es erwünscht, daß wir in dieser Richtung auch weiterhin Studien anstellen und daß solche Untersuchungen auch am Krankenmaterial anderer Großstädte durchgeführt werden sollen; denn so könnte vielleicht doch jene Frage geklärt werden, *in welchem Prozentsatz* der Zoster varicellosus in der Gesamtzahl der Zosterfälle vorkommt.

Die bisher angeführten Argumente wurden durch die Beobachtung am Krankenbette, also durch die „*Observation pure*" gewonnen, und durch dieselben erscheint die Existenz des Zoster varicellosus als vollkommen erwiesen. Bei den einzelnen Zoster-varicellosus-Fällen hingegen können wir die varizellogene Ätiologie auf Grund der erwähnten Argumente, selbst wenn „*Vesicules aberrantes*" vorhanden sind, nur ahnen; um die Zostereruption unabhängig von allen Nebenumständen als Zoster varicellosus sicher erkennen zu können, wären eingehende hämatologische Untersuchungen und in größerer Zahl durchgeführte Komplementbindungsversuche notwendig. Aus den Untersuchungen von *Kolmer*, *Dold* und *Langer* geht nämlich hervor, daß aus Varizellenkrusten mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellte sowie alkoholische Extrakte mit Seren von Varizellenrekonvaleszenten Komplement binden. Alle drei Autoren betonen die Spezifität der Reaktion, und daß die entsprechenden Antikörper etwa in der 6. Woche nach Beginn der Krankheit sich erheblich vermindern und dann auch bald vollkommen verschwinden. *Magda Frey* wies als erste auf Grund dieser Beobachtungen darauf hin, daß die Komplementbindungsreaktion geeignet wäre, den ätiologischen Zusammenhang einzelner Zosterfälle mit den Varizellen zu beweisen. *Cornelia de Lange*[1]) aus Amsterdam konnte bereits über ein positives Ergebnis berichten; denn sie konnte feststellen, daß das am 25. Krankheitstage entnommene Serum eines Zosterkranken, der eine Reihe von Erkrankungen an Varizellen hervorgerufen hatte, mit Varizellenantigen starke Hemmung gab; ebenso re-

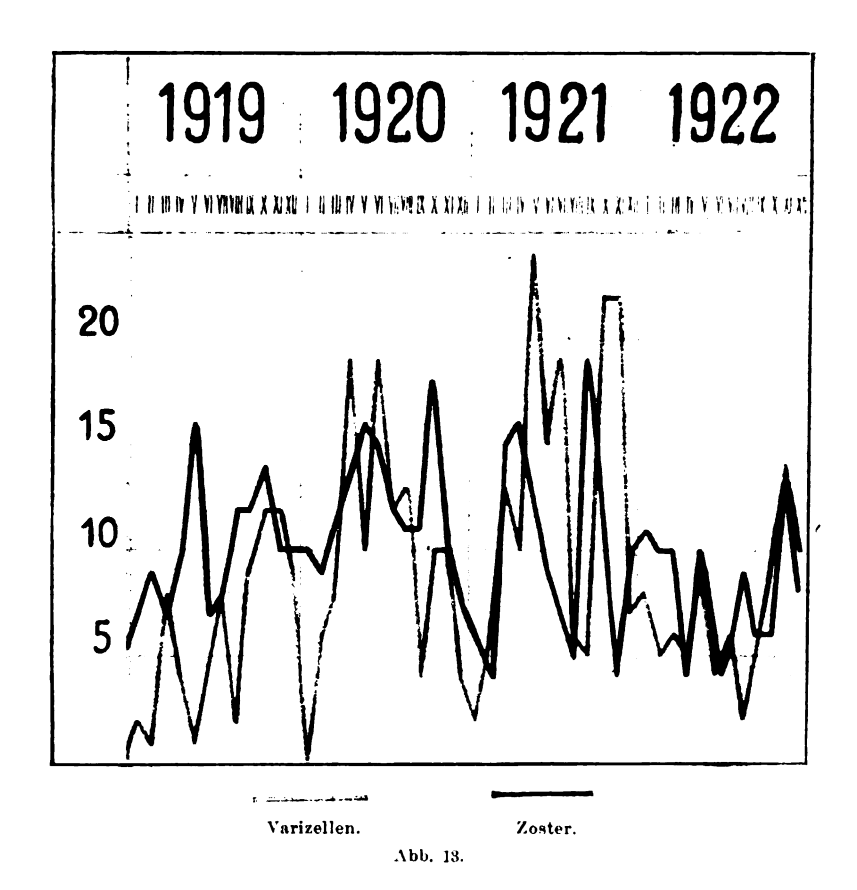
---

[1]) Kl. Wschr. 2. Jahrg. Nr. 14.

agierte das betreffende Antigen mit Varizellenserum, während bei Kontrollfällen die Reaktion negativ ausfiel.

Die bisherigen Ergebnisse unserer schon einige Monate vor dem Erscheinen ihrer Publikation begonnenen Untersuchungen sind folgende:

Zwischen den aus Zosterbläschen hergestellten Antigenen und den Seren von Varizellenrekonvaleszenten war keine Komplementbindung nachweisbar.




Varizellen. Zoster.

Abb. 13.

Mit Varizellenkrusten und Zosterserum wurden in vier Fällen Komplementbindungsversuche ausgeführt.

Bei Verwendung von aktivem Serum war das Ergebnis einmal ++++ positiv, zweimal negativ.

Mit inaktivierten Seren fiel die Reaktion einmal ++++ positiv, einmal ++ und einmal + positiv aus. (In je einem Fall wurde nur aktives bzw. nur inaktiviertes Serum untersucht.)

Außerdem wurden in 8 Fällen Komplementbindungsver-

suche zwischen Varizellenantigen und Varizellenrekonvaleszentenserum angestellt.

In Übereinstimmung mit den bisherigen Publikationen konnten auch wir feststellen, daß zur Herstellung der Extrakte sich am besten die im Beginn der Eintrocknung befindlichen Krusten (6.–8. Krankheitstag) eignen, daß die Antikörper erst nach der ersten Krankheitswoche, besonders in der zweiten bis dritten Woche nachweisbar sind, und daß negative Befunde nicht zu verwerten sind; denn einzelne Antigene sind trotz vollkommen gleicher Herstellungsweise ganz unbrauchbar. Andererseits fällt die Reaktion manchmal auch zwischen Varizellenserum und guten Extrakten negativ aus.

Im Gegensatz zu *Langer* gelang es uns bisher nicht, mit alkoholischen Extrakten positive Ergebnisse zu erzielen, und wir fanden, daß inaktivierte Sera geeigneter sind, denn es kam öfter vor, daß die Reaktion mit inaktiviertem Serum positiv, mit aktivem hingegen negativ ausfiel. Bemerkt muß ferner werden, daß wir im Laufe unserer bisher relativ kleinen Anzahl von Untersuchungen öfters beobachten konnten, daß bei einzelnen inaktivierten Kontrollseren mit Varizellenantigen partielle, ja sogar einmal vollkommene Komplementbindung eintrat. Die betreffenden Sera zeigten keine Eigenhemmung, und durch die Gebrauchsdosis des Antigens wurde die Hämolyse keineswegs beeinflußt; doch fiel uns auf, daß nur bei einzelnen Antigenen solche Hemmungen vorkamen, bei anderen hingegen nicht. Ob der Fehler im Antigen zu suchen ist oder ob die betreffenden Antikörper doch auch in den Seren von Individuen, die Varizellen schon vor längerer Zeit überstanden haben, vorhanden sein können, wäre erst durch weitere Untersuchungen zu entscheiden. Durch diese Untersuchungen sollten die optimalen Versuchsbedingungen erforscht werden; denn jede Komplementbindungsreaktion ist ja nur innerhalb gewisser, durch qualitative und quantitative Bedingungen bestimmter Grenzen spezifisch und verwertbar. Derartige Untersuchungen werden jedoch dadurch sehr erschwert, daß das Antigen auf einmal in größerer Menge hergestellt werden müßte, wozu ein sehr großes Krankenmaterial notwendig wäre.

Wünschenswert wären ferner Übertragungsversuche auf die Hornhaut des Kaninchens, um zu untersuchen, ob durch den Bläscheninhalt gewisser Zosterfälle auf der Hornhaut des Kaninchens dieselben pathologischen Veränderungen hervorgerufen werden können wie durch die Inokulation mit Bläscheninhalt von Varizellenkranken [siehe die histologischen

Untersuchungen von *Luger* und *Larder* 1921 [1])]. Meines Wissens beschäftigt sich *Knöpfelmacher* in Wien eingehend mit solchen Hornhautinokulationen sowohl bei Varizellen wie bei Herpes zoster. Diese Untersuchungen sind auch bei uns wie auch anderwärts im Gange, die Ergebnisse sind aber bisher spärliche und noch nicht entsprechend verwertbar, so daß die Diagnostik sich einstweilen auch weiterhin mit der *„Observation pure“* begnügen muß.

Hier wollen wir erwähnen, daß *Ernst Balogh* (Budapest 1923) bei fünf zur Obduktion gelangten Varizellenfällen in der Bindegewebskapsel der Intervertebralganglion mit kleinen Blutungen einhergehende, geringgradige, aber sicher frische Entzündungserscheinungen beobachtete und auf Grund seiner histologischen Befunde die Varizelleneruption auf vasomotorische Ernährungsstörungen der Haut zurückführt; er ist der Ansicht, daß seine Konklusionen mit meiner klinischen Feststellung gut übereinstimmen, daß nämlich eine segmentäre Anordnung der Varizelleneruption bei jenen Fällen eintritt, wo das Virus der Varizellen einzelne Ganglione oder deren Umgebung zu pathologischer Funktion reizt, welche Ansicht sich mit der von *Blaschko* und *Jadassohn* für die Entstehung der Zostereruption angegebenen Erklärung vollkommen deckt.

Es sollen nun die in der Literatur gegen meine Folgerungen erhobenen Einwände besprochen werden.

*S. J. Cantor* erwähnt im *„British med. Journal“* (1921), daß die *Weihnachtsinsel (Christmas Island, Straits Settlements)* in den letzten 20 Jahren vollkommen varizellenfrei war, während Zosterfälle in diesem Zeitraum ziemlich häufig vorkamen; nach seiner Ansicht wäre dies ein die Richtigkeit meiner Folgerung in Frage stellendes Argument. Nachdem ich die varizellogene Ätiologie nur auf einen, wenn auch beträchtlichen Teil aller Zosterfälle infektiösen Ursprunges bezog, verliert der Einwand *Cantors* viel an Bedeutung und kann *kein* entscheidendes Argument bei der Beurteilung der Frage bilden.

*Z. Barabás* (Budapest) wirft im *Jahrbuch für Kinderheilkunde 1923* die Frage auf, *ob durch das Überstehen eines Zoster Immunität gegenüber Varizellen erworben werden kann und umgekehrt.* Er beschreibt zwei Beobachtungen; bei einem 2jährigen Kinde sah er 8 Monate nach der Varizellenerkrankung eine Zostereruption, bei dem anderen Fall (1½ Jahre alt) folgten die Varizellen 9 Monate nach einem Zoster; er zitiert

[1]) Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. Wien 1921.

ferner meinen 7. Fall, wo das 6 Jahre alte, an Zoster erkrankte Kind, das bei zwei anderen Kindern nach 15 bzw. 16 Tagen Varizellen verursachte, laut den Angaben der Mutter vor drei Jahren Varizellen bereits überstanden hatte. Nachdem *Barabás* seine Fälle während beider Erkrankungen selbst beobachtet hatte, kann die Richtigkeit seiner Angaben nicht bezweifelt werden; doch können dieselben *nicht* als Gegenargumente verwendet werden, denn ich beziehe ja die varizellogene Ätiologie nur auf eine Gruppe der Zosterfälle. Daß bei den Fällen dieser Gruppe das Überstehen des Zoster *tatsächlich* gegenüber Varizellen *Immunität verleiht,* ist aus den mit Zosterbläscheninhalt durchgeführten Impfversuchen von *Kundratitz* zu ersehen

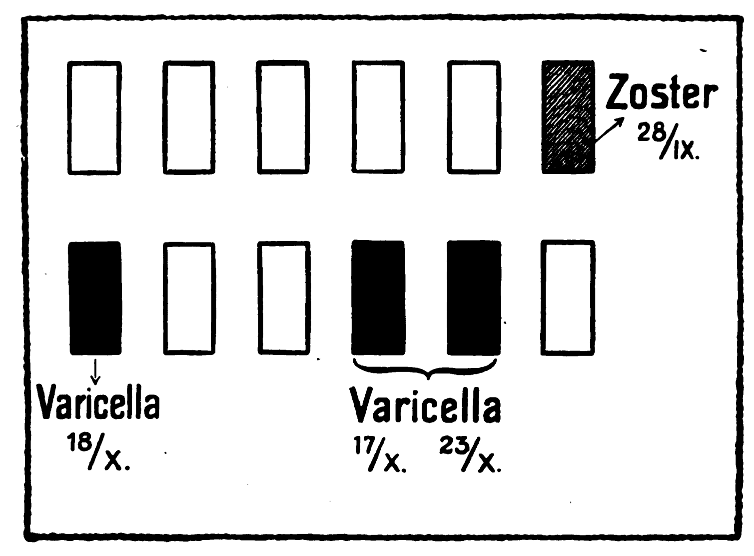



Abb. 14. Auf die 3 Varizellenfälle folgten noch zahlreiche weitere Erkrankungen.

[Wien 1923 [1])]. *Kundratitz* impfte mit dem klaren Inhalt von Zosterbläschen 3 Fälle kutan, einen Fall intrakutan. Bei den kutan geimpften Fällen entstanden nach 11 Tagen in der Umgebung der Impfstelle hirsenkorngroße Bläschen, die nach zwei bis drei Tagen eintrockneten; bei dem intrakutan geimpften Fall entstand am vierten Tag eine Rötung und Infiltration, die mehrere Tage lang bestand und dann verschwand. Die ersteren hielt er zwischen varizellenkranken Kindern, ja er legte sie sogar in gemeinsame Betten, dennoch kam es zu keiner Infektion; der letztere wurde ebenfalls der Infektion ausgesetzt und erkrankte an Varizellen. Was meinen Fall Nr. 7 anbetrifft, so

---

[1]) Mitteilungen der Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderh. 1922. Nr. 3. Wien.

wurde das Überstehen der Varizellen bloß von der Mutter behauptet, und aus diesem Fall können um so weniger Schlüsse gezogen werden, da ich bei der Beschreibung desselben ausdrücklich erwähnt habe, daß die Angaben der Mutter *nicht vollkommen zuverlässig* sind.

Die Varizellen-Zosterfrage hat ihre praktische Bedeutung, denn auf Grund meiner Veröffentlichungen muß *jeder Zosterfall in der Praxis als verdächtig betrachtet werden:* denn wir sahen, daß solche Fälle in Kinderspitälern, Internaten zu Massenerkrankungen an Varizellen führen können (s. Abb. 14, 15), so daß *Mayerhofer* treffend bemerkt, *„gerade für die Abhaltung überflüssiger Infektionen von einem Kinderspitale ist die Kenntnis jener erwähnten Infektionsquelle nicht unwichtig.* *Dumoutet* erwähnt (1922[1]), daß in dem alpinen Kinderhospiz zu Chavaniiae, das seit langer Zeit frei von Schafblattern war, durch einen Zosterfall eine kleine Varizellenepidemie verursacht wurde.

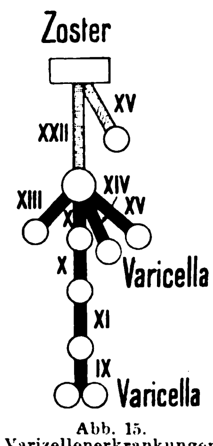



Abb. 15.
Varizellenerkrankungen nach einem Zoster.

Die Grundlage zu dem Krankheitsbild des Herpes zoster varicellosus habe ich *vor 35 Jahren im Beginn meiner Laufbahn* niedergelegt, und ich fühle mich glücklich, nun *im Alter* die Genugtuung zu haben, daß das im Laufe der Zeit von mir ausgebaute Krankheitsbild durch die Fachmänner des In- und Auslandes angenommen wurde. Durch den von mir beschriebenen Zoster varicellosus wird übrigens unsere bisherige Auffassung über den Zoster (*Jadassohn* usw.) nicht geändert, denn es ist ja schon seit langer Zeit bekannt, daß der Zoster keine ätiologisch einheitliche Erkrankung darstellt.

---

[1]) Arch. de Médicine des Enfants. Paris. 1922.

III.

# Fettgewebe und Fieber.

Von

Prof. AD. CZERNY.

Jeder Arzt, der fortlaufend Kinder zu beobachten Gelegenheit hat, weiß, daß es solche gibt, welche bei jeder infektiösen Erkrankung sehr hoch fiebern, und andere, die bei gleichen Befunden nur geringe Temperaturanstiege aufweisen oder sogar fieberfrei bleiben. Ich habe diesen Vorgängen bei Kindern mit exsudativer Diathese Beobachtung geschenkt. Die häufigen Infekte im Nasenrachenraum, unter denen sie leiden, bilden ein gutes Beobachtungsmaterial. Studien über den Einfluß der Ernährung führten mich zu der Überzeugung, daß die Reaktion mit hohen oder niederen Körpertemperaturen von der Art der Ernährung abhängig ist. Es gelang mir zu zeigen, daß man bei Vermeidung einer Mästung und der einseitigen Ernährung mit Milch und Eiern bei Kindern mit exsudativer Diathese die Reaktion mit hohen Körpertemperaturen zum Erlöschen bringen oder bei frühzeitigem Eingreifen verhüten kann.

Diese interessante Erfahrung fand bisher wenig Beachtung. In der Kinderheilkunde beschäftigte man sich relativ viel mit der Frage, ob sich auf alimentärem Wege ein Fieber erzeugen läßt. Ob sich aber durch die Art der Ernährung auf Fieberreaktionen ein hemmender Einfluß ausüben läßt, wurde dagegen niemals diskutiert. Mir erscheint dies wichtig, und zwar nicht nur für die Therapie der exsudativen Diathese, sondern auch für die Beurteilung der Bedeutung des Fiebers bei jeder Infektionskrankheit, welche ein solches auslöst. Die Lehre, daß das Fieber nur eine nützliche Abwehrmaßregel des Organismus bildet und deshalb nicht bekämpft werden soll, ist wahrscheinlich eine der Ursachen, weshalb in der letzten Zeit das Problem, ob zwischen dem Ernährungszustand und der

Fieberreaktion ein Zusammenhang besteht, wenig Beachtung fand. Wer sich nicht von theoretischen Überlegungen leiten läßt, sondern am Krankenbett beobachtet, kann niemals zu der Überzeugung gelangen, daß die Fieberreaktionen unter allen Umständen nur ein für den Kranken nützlicher Vorgang sind. Auch Durchfall ist zweifellos eine Abwehrmaßregel des Organismus, um Schädlichkeiten aus dem Darm zu entfernen. Doch kann ein Kind an den Folgen eines Durchfalles zugrunde gehen. In gleicher Weise dürfen wir auch die Fieberreaktion einschätzen. Selbst wenn sie bis zu einem gewissen Grade Abwehr des Organismus bedeutet, so kann sie doch selbst zu seiner Schädigung beitragen. Solche Überlegungen veranlaßten mich stets, bei Fiebertemperaturen mit starker Rückwirkung auf das Befinden der Kranken für die antipyretische Behandlung einzutreten.

Große Beachtung fand bei Fieberprozessen der Eiweißabbau. Relativ wenig wird dagegen der Abbau des Fettes berücksichtigt. Seine Größe und Schnelligkeit scheint mir aber die deletäre Wirkung bei schweren Fieberprozessen zu beeinflussen. Darauf weist schon die Erfahrung hin, daß fette, pastöse Kinder bei Infekten am schwersten bedroht sind. Vermeiden wir durch die Art der Ernährung das Zustandekommen eines pastösen Zustandes, so setzen wir auch die Gefahr der fieberhaften Zustände herab. Damit ist auch gleichzeitig gesagt, daß nicht jede Adipositas bei Fieber gleichbedeutend ist. Ich habe schon bei anderer Veranlassung angeführt, daß wir normales, pastöses und myxödematöses Fett unterscheiden müssen. Von diesen drei Fettarten interessiert uns hier am meisten das pastöse. Es hat den Anschein, als ob dieses Fett bei Infekten mit hohen Fiebertemperaturen besonders rasch abgebaut wird. Von diesem Abbau wissen wir zur Zeit nur, daß dabei das Fett aus den Hautdepots schwindet und vorwiegend in die Leber abtransportiert wird, wo es unter Umständen in sichtbaren Mengen abgelagert wird. Die akute Überschwemmung des Organismus mit den Abbauprodukten des Fettes halte ich für einen gefährlichen Vorgang, der einerseits den Exitus letalis beschleunigen kann, andererseits den Anstieg der Körpertemperatur begünstigt. Berücksichtigen wir dabei, daß im Organismus bei Infekten sehr rasch ein Mangel an verfügbaren Kohlehydraten zustande kommt, so wird uns die dominierende Wirkung des Fettabbaues noch verständlicher. Darauf werden wir schon durch die rasch einsetzende Azetonausscheidung hingewiesen.

Abbau des Körperfettes findet bei jeder Abmagerung statt, ohne daß sich dabei Rückwirkungen auf die Körpertemperatur erkennen lassen. Bekannt ist ferner, daß hochgradig abgemagerte atrophische Kinder ceteris paribus niedriger fiebern als Kinder, die von den gleichen Krankheiten bei großer Körperfülle betroffen werden. Nicht die Abbauprodukte des Fettes verursachen also die starken Störungen der Wärmeregulation, sondern nur die Schnelligkeit und Größe des Fettabbaues entscheidet über die Art der Fieberreaktion. Der Organismus wird mit dem Fettabbau leicht fertig, solange er sich langsam abspielt; er erleidet aber eine schwere Störung, sowie er akut davon betroffen wird.

Vielfach geht in der Medizin die Empirie dem theoretischen Verständnis voraus. Dies gilt auch für den Zusammenhang zwischen Fettgewebe und Fieber.

IV.

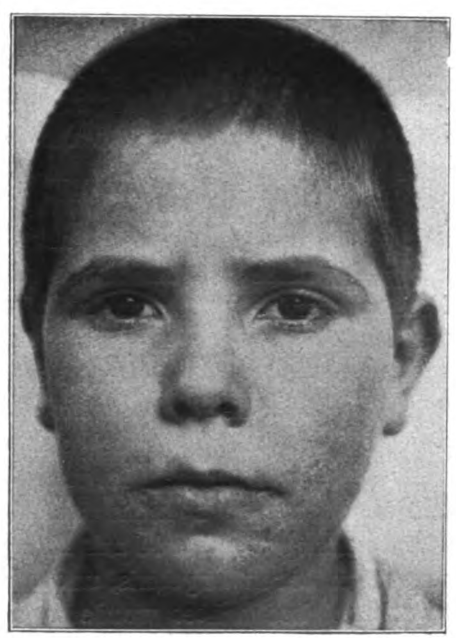
(Aus der Heidelberger Kinderklinik.)

# Herdförmiges, trockenes, schuppendes Ekzematoid des Gesichtes.

Von

Prof. E. MORO.

Ein Blick auf nebenstehende Abbildung genügt, um sofort eine Dermatose zu erkennen, der wir im Kindesalter außerordentlich häufig begegnen. Daß sie in der Pädiatrie bisher so



K. H. 10 Jahre.

gut wie unbeachtet blieb, dürfte wohl auf ihr harmloses Wesen zurückzuführen sein. Wenn ich es trotzdem wage, das kleine Hautübel heute einer kurzen Besprechung zu unterziehen, so

geschieht dies nicht zum mindesten deshalb, weil der ausgezeichnete Kliniker, dem dieser Band gewidmet ist, auch bescheidene Beobachtungen zu würdigen weiß und für Fragen und Aufgaben der systematischen Dermatologie lebhaftes Interesse empfindet.

Die Eruptionen, die in der Regel akut auftreten, sind rundliche, meist (aber nicht immer) deutlich erhabene, schwach entzündlich gerötete (blaßrosa gefärbte), auffallend trockene, mit Schuppen bedeckte, ziemlich scharf abgegrenzte Herde auf der unveränderten Haut des Gesichtes. Bevorzugte Lokalisation: Kinn, Umgebung des Mundes, Wangen, Kieferwinkel, Stirn, Ohrläppchen. Ganz selten vereinzelte, kleine Herdchen am Hals und an der Brust. Niemals Nässen, kaum Juckreiz, manchmal leichtes Brennen.

Im Volk sind dafür verschiedene Bezeichnungen im Gebrauch: Zittrich, Zittrach (Bayern), Dürre, Dürrweg (Baden), „Flechten".

Die Träger der Affektion stehen stets jenseits des Säuglingsalters und zeigen in der Regel auffallend zarte Haut. Ausgesprochene Schuppenneigung des behaarten Kopfes besteht dabei nicht. Beziehungen zur exsudativen Diathese oder zu anderen Konstitutionsanomalien sind nicht nachweisbar.

Der Verlauf ist verschieden. Manchmal schwinden die Herde bald; meist bleiben sie jedoch wochen- und monatelang unverändert. Sie kehren oft wieder.

Auffallend ist, daß die Dermatose gehäuft auftreten kann; ja man gewinnt gelegentlich den Eindruck von kleinen Epidemien. Nicht selten werden Geschwister nahezu gleichzeitig davon befallen, und all dies mag dazu geführt haben, das Hautleiden im Publikum vielfach als ansteckend zu betrachten. Man fürchtet, daß sich die Kinder den „häßlichen Ausschlag irgendwo geholt" haben. Die Beobachtung des gehäuften Auftretens der Dermatose ist richtig; aber der daraus gezogene Schluß auf ihren infektiösen Charakter ist nicht zulässig; denn die mikroskopische Untersuchung der Herde auf Pilze und Bakterien führt zu keinem verwertbaren Ergebnis, und eine Übertragung ist niemals einwandfrei beobachtet worden. Eher scheint ein engerer Zusammenhang mit bestimmten Witterungseinflüssen zu bestehen. Die Eruptionen stellen sich mit Vorliebe bei scharfen, trockenen Ostwinden ein, besonders dann, wenn der Witterungswechsel nach wärmeren, feuchten Perioden akut (über Nacht) einsetzt. Damit würde sich auch ohne weiteres der

scheinbar epidemische Charakter der Dermatose erklären. Mit mangelhafter Hautpflege hat sie bestimmt nichts zu tun. Man begegnet ihr auch bei bestgepflegten Kindern. Vielmehr ist daran zu denken, daß schlechtes Abtrocknen des Gesichtes nach dem Waschen (mit Wasser und Seife) vor dem Schulweg ihr Auftreten begünstigt.

Zur systematischen Einordnung der Dermatose, die auf gewisse Schwierigkeiten stößt, stehen von vornherein eigentlich nur zwei Gruppen dermatologischer Krankheitsformen zur Wahl: Pityriasis und Ekzem.

Zweifellos liegt dem Wortsinn nach eine „Pityriasis" vor. Pityriasis heißt Schilferung; und daß diesen Kindern ein Zustand der Haut eigen ist, der sich in einer Neigung zu leichter Schilferung äußert, steht fest. Das merkwürdige Auftreten in umschriebenen Herden würde nicht gegen diese Bezeichnung sprechen, und *Darier*, der in seinem Grundriß der Dermatologie[1]) dieses Hautleiden im Gesichte von Kindern erwähnt, beschrieb es als „Pityriasis simplex". Indes liegt hier in der Regel mehr als eine Pityriasis, mehr als eine einfache Schilferung vor. Die Herde sind meist deutlich erhaben und schwach entzündlich gerötet, was beides über den Rahmen dessen herausreicht, was wir unter einfacher Pityriasis zu verstehen haben.

Zum mindesten besteht eine ebenso große Verwandtschaft der Dermatose zum Ekzem, und man bezeichnete sie früher, wohl vor allem wegen des ausgesprochen herdförmigen Charakters der Eruptionen und ihrer Schuppenbildungen, gern als Ekzema mycoticum oder parasitarium. Diese Bezeichnungen sind aber aus oben genannten Gründen ebenso unzutreffend und abzulehnen wie der auch in dermatologischen Lehrbüchern immer noch mehrfach gebrauchte Ausdruck Ekzema anaemicum, da die Dermatose mit Anämie sicher nichts zu tun hat und sich auch auf blühend aussehender Haut einstellen kann.

Hingegen müssen wir uns mit der Frage der Einordnung des Ausschlages in die große Gruppe des seborrhöischen Ekzems etwas eingehender befassen, da die Betrachtung der Eruptionen erfahrungsgemäß bei der Mehrzahl der Befragten zur Blickdiagnose: Ekzema seborrhoicum geradezu herauszufordern scheint. Indes ist es nicht schwer darzutun, daß die Dermatose kein seborrhöisches Ekzem sein kann, selbst wenn man der

---

[1]) Mit Bemerkungen und Ergänzungen von *Jadassohn* (Springer, 1913).

Vielgestaltigkeit dieser Gruppe die größten Konzessionen zu machen bereit sein wollte. Die Effloreszenzen des seborrhöischen Ekzems zeigen typische Neigung zu serpiginöser Ausbreitung und zentraler Spontanheilung; die jüngeren Randpartien schreiten in Form von Ringen oder Halbringen weiter, während die Mitte abflacht, vergilbt. Gerade das Gegenteil ist bei unserer Dermatose der Fall. Ferner die Lokalisation: hier die eigenartige Beschränkung auf die Gesichtshaut, beim seborrhöischen Ekzem hingegen die Neigung zum Übergreifen auf den Stamm. Und im Gesicht selbst: der Ausgang des seborrhöischen Ekzems vom behaarten Kopf und sein bevorzugtes Auftreten in der Nachbarschaft der Behaarung (Brauen, Lidränder), hier das völlige Freibleiben gerade dieser Gebiete. Endlich aber — was die Hauptsache ist — es fehlt die Seborrhöe, der Status seborrhoicus und damit die Grundbedingung für das Erscheinen dieser Type des Ekzems.

Der Beiname „seborrhoisch" wäre demnach entschieden als verfehlt zurückzuweisen; allein selbst die Berechtigung, die Affektion als Ekzem aufzufassen, kann nicht ohne weiteres zugegeben werden. Unsere Dermatose ist weniger als ein Ekzem; denn es fehlt ihr vollends die Neigung, in Höhentypen überzugehen. Bläschen, Nässen, Borkenbildungen, Polymorphie werden niemals beobachtet. Vielmehr bleibt sie unbehandelt lange Zeit hindurch völlig unverändert bestehen, um selbst bei mildester Therapie sehr leicht und rasch abzuheilen. Aus solchen Gründen hat *Darier* für diese Gruppe von Hauterkrankungen, „die in Gestalt rötlich schuppender Flecke oder größerer Herde mit scharf umschriebener Umgrenzung auftreten und allgemein als seborrhöische Ekzeme, Seborrhoide oder trockene Ekzeme benannt sind", die Bezeichnung „Ekzematide" vorgeschlagen, um einerseits auf ihre Verwandtschaft mit dem Ekzem, andererseits aber doch auch auf besondere Eigentümlichkeiten hinzuweisen. Um dies und den harmloseren Charakter zum Ausdruck zu bringen, scheint mir das Wort „*Ekzematoid*" geeigneter zu sein.

In der Behandlung kommt man durch Einfetten der Stellen mit irgendeiner reizlosen Salbe meist rasch zum Ziel. Am besten bewährt sich die Mischung: Eucerin — aqua $\overline{aa}$. Bei stärkerer Schuppenbildung Salizylvaseline, bei stärkerer Verdickung der Oberhaut Liq. carbon. detergens mit Glyzerin.

V.

(Aus dem kantonalen Säuglingsheim in Zürich
[Vorstand: Prof. Dr. *Bernheim-Karrer*].)

# Rachitis und kongenitales Myxödem.

Von

J. BERNHEIM-KARRER.

Die Frage, ob Rachitis bei kongenitalem Myxödem vorkommen kann, ist in der letzten Zeit wiederholt diskutiert worden. Im Gegensatz zu der früher geltenden Lehre, welche einzelne Symptome, die wir heute auf den Ausfall der Schilddrüsenfunktion zurückführen, als rachitisch erklärte, bestreiten gegenwärtig die meisten Autoren, daß bei Athyreose rachitische Knochenveränderungen entstehen können. Findet man sie bei einem myxödemkranken Kinde dennoch, wie z. B. in den von *Hellier* und mir beschriebenen Fällen, so kann es sich nach der Meinung *Siegerts*, des entschiedensten Vertreters dieser Richtung, nur um eine erworbene Athyreose handeln, das heißt der Verlust der Schilddrüse *folgt* der Erkrankung an Rachitis *nach*. Gleichzeitiges Bestehen florider Rachitis und der für Athyreose typischen Ossifikationshemmung ist nach ihm ein Ding der Unmöglichkeit. „Fehlende physiologische Knocheneinschmelzung kennzeichnet die Myxidiotie, oft pathologisch aufs äußerst gesteigerte die Rachitis.“

Wie für *Siegert*, so ist auch für *Frangenheim* und *Hochsinger* die Unverträglichkeit von Athyreose und Rachitis eine ausgemachte Sache. *Klotz* dagegen ist von der allgemeinen Gültigkeit dieses Gesetzes nicht überzeugt. *Wieland*, welchem Autor wir mehrere gründliche Arbeiten über Rachitis einerseits und Athyreose andererseits verdanken, und dem deshalb eine besondere Kompetenz auf diesem noch recht umstrittenen Gebiete zukommt, hat sich zu unserem Thema mehrmals geäußert, allerdings nicht immer in demselben Sinn. In den Ergebnissen für innere Medizin und Kinderheilkunde vom Jahre 1910 spricht

er sich noch dahin aus, daß die Rachitisimmunität der Athyreose wohl nur eine scheinbare sei, wenn auch zugegeben werden müsse, daß die letztere der Entwicklung eines rachitischen Prozesses direkt hinderlich sein könne und dessen klinische Erkennung erschwere. Etwas später, in seiner Mitteilung über die hypothyreotische Konstitution, äußert er sich, wiederum unter Bezugnahme auf den von mir mitgeteilten Fall von Rachitis bei kongenitaler Myxidiotie, in ähnlicher Weise. Er rechnet ihn zu den angeborenen Athyreosen, immerhin in der Meinung, daß eine akzessorische Schilddrüse teilweise für die fehlende Hauptschilddrüse eingetreten sei. Die Rachitiskomplikation sowie das Vorhandensein zweier Karpalknochen glaubt er durch die Annahme einer angeborenen Hypothyreose, die sich infolge der Maserninfektion erst zur totalen Athyreose gestaltete, am zutreffendsten zu erklären. Neuerdings, im Handbuch für Kinderheilkunde, aber meint er, daß da, wo Rachitis als Begleiterscheinung von Athyreose festgestellt wurde, es sich höchstens um unvollständig entwickelte Krankheitsbilder (Hypothyreose oder endemischen Kretinismus) gehandelt haben könnte. Er nimmt somit eine vermittelnde Stellung zwischen dem radikalen Standpunkt *Siegerts* und demjenigen ein, welcher nicht an der absoluten Immunität der kongenitalen Athyreose gegen Rachitis festhält.

Daß die Thyreoidea mit allen ihren drei Lappen bei meinen Patienten völlig gefehlt hat, daran kann nicht gezweifelt werden. Wie *v. Gierke* in Aschoffs Handbuch hervorhebt, findet man bei erworbenem Myxödem als Folge der Atrophie der normal angelegten Schilddrüse das Drüsengewebe verödet und das Bindegewebe vermehrt. Davon war aber, und das hätte sich auch makroskopisch bemerkbar machen müssen, wie überhaupt von einer Narbe nichts zu sehen. *Damit ist aber die Zugehörigkeit dieses Falles zur kongenitalen Myxidiotie erwiesen (Schilder, Thomas).* Daß in Zungengrundhyperplasien eingeschlossenes, funktionsfähiges Schilddrüsengewebe das Erscheinen der zwei Handwurzelkerne bedingte, ist möglich. Da eine mikroskopische Untersuchung des Zungengrundes in Serienschnitten nicht ausgeführt worden ist, fehlt uns zwar die anatomische Unterlage zur Entscheidung dieser Frage. Aber selbst, wenn ein Zungengrundtumor nachgewiesen worden wäre, so würde auch das noch keinen einwandfreien Beweis für seine Funktion ergeben haben und ebensowenig für die Annahme *Wielands*, daß sie durch die Maserninfektion vernichtet worden

wäre. Denn bei kleinen Tumoren ist wiederholt das klinische Bild der totalen Athyreose beobachtet worden — es entspricht ihm eben durchaus nicht immer die totale Aplasie in anatomischem Sinne —, und andererseits wissen wir nicht, wieviel Schilddrüsengewebe überhaupt da sein muß, um Ausfallserscheinungen zu verhüten. Einwandfrei ist eigentlich der Beweis, daß in diesen Zungengrundtumoren genügend funktionierendes Schilddrüsengewebe enthalten ist, nur in den Fällen erbracht worden, bei denen nach der Exstirpation ein vorher nicht vorhandenes typisches Myxödem auftrat (*Seldowitsch*, *Chamisso*) oder im Gegenteil trotz Fehlens der Hauptschilddrüse sich kein Myxödem entwickelte (*Ungermann*). Dabei handelte es sich aber stets um schon makroskopisch auffallende Geschwülste. Wenn nun *Wieland* in Anlehnung an *Siegert* im eben erwähnten Handbuch ferner schreibt, daß die für die Athyreose und Hypothyreose charakteristische Hemmung der physiologischen Osteogenese der Entwicklung eines erweichenden rachitischen Krankheitsprozesses, der immer an beschleunigtes Knochenwachstum gebunden sei, direkt entgegenwirke oder ihn geradezu ausschließe, so scheint mir dieser Standpunkt nicht ganz gerechtfertigt zu sein. In der Regel trifft es allerdings zu, daß, wenn das Wachstum aus irgendeinem Grunde gehemmt ist, beim Säugling rachitische Knochenveränderungen fehlen. So z. B. auch bei der Atrophie. Aber durchaus nicht immer. Schon bei ganz geringfügigem Längenwachstum, das nicht lebhafter zu sein braucht als bei kongenitaler Hypothyreose, kann man weiche Stellen am Schädel nachweisen. Nach *Klotz* zeigen atrophische Säuglinge leichtere Grade von Skelettrachitis bei der radiologischen Untersuchung der Knochen sogar viel häufiger, als meist angenommen wird.

Erweichungsprozesse am Knochen, die histologisch vollständig mit den rachitischen übereinstimmen, können übrigens auch noch nach Abschluß des Längenwachstums vorkommen, und zwar bei der Osteomalazie. Von ganz besonderer Bedeutung für das Verständnis der Kombination von kongenitalem Myxödem — wir gebrauchen absichtlich nicht die Ausdrücke Athyreose oder Hypothyreose, da sie in den ersten Monaten klinisch nicht unterscheidbar sind — mit Rachitis ist es nun aber, daß man *Osteomalazie* auch bei *erwachsenen Kretinen* und beim *Myxödem der Erwachsenen* beobachtet hat (*Jolly*, *Marinesco*, *Parbon* und *Minea*). Vor kurzem ist ferner von *Curschmann* in einer Studie über den mono- und pluriglandulären Symptomen-

komplex der nichtpuerperalen Osteomalazie ein sehr interessanter Fall von Hypofunktion der Ovarien (Amenorrhöe und Chlorose), der Schilddrüse (Myxödem) und der Nebenschilddrüse (Tetanie) mitgeteilt worden. Außerdem waren bei der 32jährigen Patientin im Beginn noch Symptome von Hyperthyreose vorhanden. Dem inkompleten Basedow folgte das Myxödem und einige Jahre später diesem die Osteomalazie. Endlich verdanke ich einer mündlichen Mitteilung *Loosers* die Kenntnis eines Falles von Osteomalazie bei einer 63jährigen, 121 cm langen und schwerhörigen Kretinen mit Beginn der Erkrankung im 60. Lebensjahr.

Osteomalazie bei herabgesetzter Schilddrüsentätigkeit scheint nun allerdings, gleichwie die Rachitis beim kongenitalen Myxödem, selten vorzukommen. Viel häufiger ist die Osteomalazie bei Hyperfunktion der Schilddrüse, beim Morbus Basedowi. Basedowsymptome sind nach *Hoennicke* oft bei an Osteomalazie Erkrankten anzutreffen. Er vermutet infolgedessen, daß die letztere auf einer Störung der Schilddrüsenfunktion beruhe. Ob diese Ansicht haltbar ist, bleibe dahingestellt. So viel jedoch ist sicher, daß bei Erwachsenen sowohl bei Überwie bei Unterfunktion der Thyreoidea osteomalazische Erweichungsprozesse am Knochen entstehen können. Wir dürfen daher schon aus diesem Grunde, ganz abgesehen von den Beobachtungen an Säuglingen, die im Beginn zitierte Äußerung *Siegerts*, daß gleichzeitiges Bestehen florider Rachitis und von Athyreose ein Ding der Unmöglichkeit sei, mit einem großen Fragezeichen versehen. Wie verwickelt die Beziehungen der Schilddrüse zum Knochenwachstum übrigens sein müssen, ergibt sich auch daraus, daß, trotzdem durch die Hypo- bzw. Athyreose alle aktiven Prozesse der Knochenbildung stark gehemmt zu werden pflegen, sogar akromegale Wachstumssteigerungen beim Myxödem beobachtet werden können. Schon dies allein zeigt uns mit aller wünschenswerten Deutlichkeit, daß die einseitige Einstellung auf das histologische Geschehen am Knochen nicht geeignet ist, uns das gleichzeitige Auftreten derartiger in anatomischer Hinsicht diametral entgegengesetzter Knochenerkrankungen verständlich zu machen. In die richtige Beleuchtung werden sie erst gerückt, wenn man sie in Beziehung zu den endokrinen Drüsen bringt. Bei der Kombination von Akromegalie und Myxödem z. B. ist es der funktionelle Antagonismus zwischen der Schilddrüse und der Hypophyse — die Unterfunktion der ersteren führt zu einem relativen

Übergewicht der letzteren —, welcher uns den sonst unerklärbaren Vorgang am Knochen aufhellt. In Wirklichkeit muß allerdings die Sachlage viel verwickelter sein, sonst könnten nicht auch akromegale Symptome beim Basedow beobachtet werden und andererseits wieder Osteomalazie nicht sowohl bei der Basedowschen Krankheit wie beim Myxödem auftreten. Es scheinen demnach hier wohl indirekte, pluriglanduläre, heute noch nicht übersehbare Beeinflussungen vorzuliegen.

In ähnlicher Weise dürfen wir uns nun wohl auch das Zusammentreffen von Rachitis und kongenitalem Myxödem vorstellen. Nachdem die Osteomalazie von vielen als eine Endokrinose angesehen wird (vgl. *Zondek*), hat die Annahme, daß die Rachitis, deren pathologische Anatomie mit derjenigen der Osteomalazie identisch ist, auf einer Gleichgewichtsstörung in der Funktion mehrerer Drüsen (*Aschenheim*), das heißt auf einer pluriglandulären Insuffizienz beruht, wie *Klotz* sich ausdrückt, nichts Phantastisches mehr an sich. Der Funktionsausfall einzelner endokriner Drüsen, wie der Nebennieren, des Thymus, der Epithelkörperchen, ist ja schon seit langem für die Entstehung der Rachitis verantwortlich gemacht worden. Bekennen wir uns zu dieser Auffassung, die uns zugleich auch verstehen läßt, warum die Rachitis gleichwie die Hypo- und Athyreose sich nicht schon bei der Geburt bemerkbar macht, dann liegt in Beobachtungen von Rachitis beim kongenitalen Myxödem nichts so Überraschendes mehr, wie die Anhänger der *Siegert*schen Lehre annehmen. Dafür einen neuen, allerdings nur klinischen Beleg zu erbringen, ist der Zweck dieser kleinen Mitteilung.

Hugo M., 4½ Monate, wird am 15. Juni 1923 in das Züricher Säuglingsheim aufgenommen. Er ist das dritte Kind seiner Mutter, die 36 Jahre alt ist. Sie war immer gesund bis auf die Zeit ihrer ersten und zweiten Gravidität, während welcher sie an Albuminurie litt. Beide Kinder wurden im 8. Monat tot geboren. Sie waren nicht mazeriert. Die jetzige Schwangerschaft verlief unter fleischloser Kost gut. Die Mutter hat eine diffuse mäßige Schwellung der Schilddrüse, der Vater einen dicken Hals. Bei der Geburt wies das Kind ein Gewicht von 4330 g, eine Länge von 54 cm, einen Kopfumfang von 36 cm und folgende Kopfmaße auf: B. T. 8 — B. P. 9½ — M. 0,14 — F. 0,11½ cm. Dauer der Geburt: 32 Stunden. In den ersten Tagen nach der Geburt, die in der Schweizerischen Pflegerinnenschule in Zürich erfolgte, fiel ein starkes Erythem der Haut

auf. Im Journal findet sich außerdem notiert, daß das Kind „schläfrig sei, kleine Lidspalten habe und einen wenig intelligenten Eindruck mache". Es trank schlecht, gab viel heraus und hatte während der ersten 6 Wochen Ikterus. Es nahm dabei ca. 1 kg ab. Nach 5 Wochen wurde es abgestillt und mit Halbmilch ernährt. Der Appetit blieb immer schlecht, der Stuhlgang verstopft. Erst in den letzten 14 Tagen fiel der Mutter auf, daß das Kind eine große Zunge habe und sie beständig herausstrecke. Die Mutter gibt ferner an, daß das Kind fixiere (?) und zu plaudern anfange (?).

*Status praesens:* Das Kind fällt auf den ersten Blick durch seinen eigentümlichen Gesichtsausdruck auf. Der Mund ist beständig halb geöffnet, und die sehr große und sehr dicke Zunge ist zwischen den Lippen sichtbar.



Das Gesicht erscheint besonders in der Gegend der Augenlider gedunsen. Die Lidspalten sind schlitzförmig, klein; die Nase breit, kurz, mit auffallend großen Nasenlöchern und eingezogener Nasenwurzel. Mund sehr groß. (Vgl. Photographie.) Schädelform ohne Besonderheiten. Ohrläppchen umgekrempelt. Haarwuchs dicht, etwas struppig. Die Schädelhaut ist zu weit und läßt sich in Falten abheben. Große Fontanelle 3:3½. Pfeilnaht geschlossen. Kleine Fontanelle fingerkuppengroß. Hinten links auf etwas stärkeren Druck *Kraniotabes* 2:2. Die Haut ist blaß, im Gesicht etwas bräunlich, nicht besonders trocken und nicht verdickt, das Fettpolster gut entwickelt. Rumpf eher lang, Extremitäten verhältnismäßig kurz und plump. Muskeltonus etwas vermindert. Das Kind hebt den Kopf noch nicht, *fixiert noch nicht* und greift noch nicht. Hals kurz und dick. Schilddrüse nicht zu fühlen. Kirschgroße Nabelhernie. Abdomen sonst o. B. Körperlänge 58,8 cm. Gewicht 5850 g. Kopfumfang 41,5 cm. B. T. 10,5 bis B. P. 14,2.

*Blutstatus:* Gerinnungszeit: 5 Min. 40 Sek.; Blutungszeit: 13 Sek.; Leukozyten: 6200. Neutrophile = 41,0%, Lymphozyten = 54,0%, Basophile = 0,33%, Eosinophile = 0,66%, Monozyten = 4,0%. Erythrozyten: 2 340 000. Hglb. = 53% (unkorr.). Index = 1,3.

*Radiogramm* der Hände ergibt normale Ausbildung der Diaphysen, der Metacarpen und Phalangen. Noch keine Handwurzelknochen sichtbar.

*Therapie:* Thyreoidintabellen 0,1 p. d.

*Kontrolluntersuchung:* 27. September. 8 Monate alt, Körperlänge 68 cm, Kopfumfang 45,5 cm, Kolorit rosig. Nabelhernie verschwunden. Große Fontanelle 1½ : 1½ Das Kind streckt die Zunge weniger heraus, fixiert, lacht, plaudert und greift. Hebt den Kopf, stellt die Beine auf und sitzt mit Unterstützung. Schilddrüsengegend leer. Hinten links Kraniotabes 1 : 1½.

*Kontrolluntersuchung:* 29. Oktober. 9 Monate alt, Körperlänge 69,2 cm, Kopfumfang 47 cm, Gewicht 9000 g. Gesicht nicht mehr an Myxödem erinnernd. Sitzt noch nicht frei. Schilddrüse nicht deutlich zu fühlen. Spur Rosenkranz. Fontanelle 1 : 1. Hinten links, oberhalb der Lambdanaht bei ganz starkem Druck noch etwas Nachgiebigkeit. Keine Zähne.

*Kontrolluntersuchung:* 13. Dezember. 10½ Monate alt. Körperlänge 72 cm, Kopfumfang 48 cm, Gewicht 10280 g. Hals noch auffallend kurz. Mund in der Ruhe noch offen, Zunge dabei mit der Spitze auf dem Unterkiefer liegend. Schilddrüsengegend leer, Trachea deutlich fühlbar. Keine Zähne. Sitzt noch nicht ganz frei. Fontanelle 1 : 1. Schädelknochen fest. Spur Rosenkranz.

Der Fall verdient in mehrfacher Beziehung unser Interesse. Zunächst wegen seiner Körperlänge bei der Geburt. Es ist durchaus bemerkenswert, daß ein Kind mit angeborener Myxidiotie ein den Durchschnitt so stark überschreitendes intrauterines Längenwachstum aufweist und dies, trotzdem die Physiognomie schon unmittelbar nach der Geburt „einen wenig intelligenten Eindruck machte". Die Kenntnis der Körperlänge bei der Geburt ist aber auch deswegen für uns von Wert, weil wir ohne sie, auf die durchschnittliche Geburtslänge angewiesen, das Längenwachstum der ersten 4½ Monate zu hoch berechnet hätten. Da bei den meisten bisher mitgeteilten Beobachtungen von angeborener Myxidiotie, wenn nicht bei allen, die Geburtslänge unbekannt ist, so können die Angaben über das Längenwachstum bzw. seine Hemmung keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen. Es muß bei einzelnen zu hoch, bei anderen zu niedrig berechnet sein.

Und zweitens lehrt unser Fall wieder, wie skeptisch man sich den Angaben der Mütter gegenüber verhalten muß. Während in der Anamnese zu lesen ist, daß das Kind schon plaudere und fixiere, war davon nach der klinischen Beobachtung keine Rede. Das Kind interessierte sich vor der Schilddrüsenbehandlung für nichts, achtete auf nichts, weder auf Geräusche noch auf Gegenstände oder Personen.

Von grundsätzlicher Bedeutung wird aber unser Fall dadurch, daß man bei einem 4½ Monate alten Knaben mit angeborenem Myxödem oberhalb der linken Lambdanaht eine er-

weichte Knochenpartie findet. Liegt hier nun Rachitis oder ein angeborener Weichschädel vor? Zwei Gründe scheinen mir gegen die letzte Annahme zu sprechen. Erstens die Lokalisation und zweitens das Alter des Kindes. Die angeborenen kraniellen Ossifikationsdefekte sitzen nach *Wieland* u. a. in der Regel an der höchsten Partie des Schädels, an der Scheitelwölbung. Ausnahmsweise kommen sie allerdings auch an anderen Schädelstellen einmal vor. Wegen der Lokalisation allein dürfen wir daher einen angeborenen Weichschädel nicht ausschließen. Wenn man nun aber trotz der ungewöhnlichen Lage dennoch eine angeborene Schädelweichheit annehmen wollte, so wäre es wiederum recht auffallend, daß sie sich in der Mitte des zweiten Quartals noch nicht konsolidiert hätte. Denn in der Regel ist die Rückbildung des Weichschädels am Ende des ersten Trimesters, spätestens zu Beginn des zweiten abgeschlossen (*Wieland* u. a.). Entscheidend scheint es mir nun aber zu sein, daß sich die weiche Stelle noch im achten und neunten Monat nachweisen ließ. Denn dadurch gibt sie sich als *echte rachitische Kraniotabes zu erkennen.* Es lehrt daher auch diese Beobachtung wieder, daß *kongenitales Myxödem und Rachitis gleichzeitig vorkommen können.*

## *Literaturverzeichnis.*

*Aschenheim*, Jahrb. f. Kinderh. 79. Bd. 1914. — *Bernheim-Karrer*, Jahrb. f. Kinderh. 64. Bd. 1906. — *Curschmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 129. Bd. 1919. — *Hoennicke*, Dtsch. Med. Wschr. 1906. — *Jolly**), Bericht über die Irrenabt. d. Inselsp. zu Würzb. 1873. — *Klotz*, Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 24. Bd. 1923. — *Marinesco, Parhon, Minea**), Nouv. Iconograph. d. l. Salpetr. 1911. — *Schilder*, Virch. Arch. 203. Bd. 1911. — *Siegert*, Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 6. Bd. — *Thomas*, Dtsch. Med. Wschr. 1912. — *Wieland*, Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 6. Bd. — *Derselbe*, Ztschr. f. Kinderh. 4. Bd. 1912. — *Zondek*, Krankh. d. endokr. Drüsen. 1923.

---

*) Die beiden Arbeiten waren mir im Original nicht zugänglich. Ich verdanke ihre Inhaltsangabe Herrn Kollegen *Looser*.

VI.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. *G. Bessau*].)

# Zur Frage der Fellnerschen Papelsubstanzen.

Von

Prof. Dr. G. BESSAU und Dr. O. KÖHLER.

Das tuberkulinempfindliche Individuum besitzt einen spezifischen Tuberkuloseschutz. Diese Tatsache ist allgemein anerkannt, wohl aber gehen die Meinungen, wie Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkuloseschutz zustande kommen, auseinander.

Die alte Annahme, daß Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkuloseschutz auf serumgelösten Antikörpern beruhen, ist ziemlich allgemein verlassen. Die Tuberkulinempfindlichkeit ist nicht passiv übertragbar, sie geht nicht intrauterin von der Mutter auf den Säugling über, ja, ein Übergang der Tuberkulinempfindlichkeit ist selbst nicht unter den denkbar günstigsten Bedingungen, wie sie in Parabioseversuchen von *Römer* und *Köhler* vorliegen, zu beobachten. Diese Autoren vereinigten ein tuberkuloseinfiziertes und dementsprechend tuberkulinempfindliches Meerschweinchen parabiotisch mit einem gesunden Meerschweinchen. Drei Meerschweinchenpaare überlebten diesen Eingriff. Es zeigte sich, daß die mit den tuberkulösen Tieren parabiotisch vereinigten gesunden nicht tuberkulinempfindlich wurden — die Prüfung erfolgte durch intrakutane Einspritzung von 0,1 ccm einer 20%igen Alttuberkulinlösung —, obwohl die Bedingungen für einen Antikörperübertritt erfüllt waren: Kontrolleinspritzungen von Diphtherie-Antitoxin erwiesen den Übergang dieses Antikörpers auf den gesunden Partner.

*Bessau* hat ausgedehnte vergleichende Untersuchungen zwischen Tuberkulin- und Serumüberempfindlichkeit angestellt, die einwandfrei gezeigt haben, daß *grundsätzliche* Unter-

schiede zwischen diesen beiden Überempfindlichkeitsformen bestehen. Die Tuberkulinempfindlichkeit widerstrebt in jeder Hinsicht den für Antikörper geltenden Gesetzen, und selbst wenn man das negative Ergebnis aller Übertragungsversuche nicht hoch bewerten wollte, so würde aus diesen Versuchen mit aller Sicherheit geschlossen werden müssen, daß die Tuberkulinempfindlichkeit kein Antikörperphänomen im eigentlichen Sinne des Wortes sein kann.

Verständnis für das Wesen der Tuberkulinempfindlichkeit kann man unseres Erachtens nur gewinnen, wenn man von jener Erscheinungsform dieser Empfindlichkeit ausgeht, die für sie charakteristisch ist, und die bei der Serumüberempfindlichkeit und anderen echten anaphylaktischen Phänomenen nicht zu beobachten und zu erzeugen ist: von der Herdreaktion. Die Herdreaktion lehrt eindeutig, daß das Empfindlichkeit bedingende Agens im tuberkulösen Gewebe enthalten sein muß. Die lokale Tuberkulinreaktion, id est die Reaktion am Orte der Darreichung, stellt nichts weiter dar als auf Tuberkulinreiz hin entstandenes tuberkulöses Gewebe, das im Kontakt mit dem Tuberkulin eine Entzündungsreaktion gibt. Daß sie spezifisches Gewebe enthält, läßt sich erweisen:

1. *histologisch*, indem nämlich die Tuberkulinpapel charakteristische Zellelemente des tuberkulösen Gewebes erkennen läßt;

2. *biologisch:* die lokale Tuberkulinreaktion flammt auf, sobald vom Kreislauf her Tuberkulin an sie herantritt.

Überall also, wo tuberkulöses Gewebe mit dem für ein gesundes Individuum völlig ungiftigen Tuberkulin in Berührung tritt, sehen wir eine Entzündung auftreten; das tuberkulöse Gewebe hat also die Fähigkeit, mit ihm in Kontakt tretendes Tuberkulin giftig zu machen.

Eine derartige Vorstellung fordert auf, zu untersuchen, ob mit tuberkulösem Gewebe die Tuberkulinempfindlichkeit passiv übertragbar ist. *Bail* hat als erster versucht, diese Frage experimentell zu beantworten. Es gelang ihm, normale Meerschweinchen durch Einspritzung zerriebenen tuberkulösen Gewebes anderer Tiere und gleichzeitiger oder nach einigen Stunden nachfolgender intraperitonealer Injektion von 0,5 ccm Tuberkulin krank zu machen und bisweilen zu töten. Durch Injektion normaler Organe tuberkulöser Tiere + Tuberkulin konnte keine Schädigung der Tiere hervorgerufen werden. Dieses Ergebnis würde beweisen, daß das tuberkulöse Gewebe

in der Tat ein Agens enthält, das imstande wäre, das primär ungiftige Tuberkulin giftig zu machen. *Bails* Ergebnisse sind aber nicht allgemein bestätigt worden.

Den *Bail*schen Versuchen verwandt sind Versuche von *Fellner*, der eine passive Übertragung der lokalen Hautreaktion (Pirquetpapel) vornahm. Hier liegen die Versuchsbedingungen ganz besonders günstig: Hautreaktionen sind ganz besonders leicht und exakt zu beobachten; weiterhin ist dieser Übertragungsmodus so unbedenklich, daß er ohne weiteres am Menschen vorgenommen werden kann, und gerade der tuberkuloseinfizierte Mensch ist in der Regel so enorm tuberkulinempfindlich, wie wir es von Versuchstieren gar nicht kennen, so daß also denkbar günstige Vorbedingungen für ein positives Ergebnis derartiger Übertragungsversuche gegeben sind.

*Fellner* übertrug zunächst die Pirquetschen Papelsubstanzen durch Überimpfung auf eine andere Hautstelle desselben Individuums und fand, daß in den Papelsubstanzen allein die reaktionsauslösenden Stoffe nicht oder doch nur spärlich vorhanden sind. Das Alter der überimpften Papeln betrug 24—48 Stunden; jedenfalls wurde die Papelsubstanz zu der Zeit gewonnen, in der die Reaktion am stärksten war. Die Gewinnung und Überimpfung der Papelsubstanz geschah durch Abkratzung und Übertragung mittels der Impflanzette. Das Material war spärlich und bestand aus seröser Flüssigkeit, Blut und zelligen Elementen.

Nachdem dieser Versuch negativ verlaufen war, wurde die biologische Funktion der Papelsubstanzen dadurch geprüft, daß vor der Überimpfung auf eine andere Hautstelle Papelsubstanz mit verdünntem Alttuberkulin vermischt wurde. Die Papelsubstanzen konnten dann entweder reaktionsverstärkend („sensibilisierend") oder reaktionsabschwächend („neutralisierend") wirken. Als Ergebnis dieser Versuchsreihe teilt *Fellner* mit, daß die Hautreaktion einer reaktiv wirkenden Tuberkulinkonzentration durch gleichzeitige Überimpfung von Papelsubstanzen verstärkt wird. Zahlenmäßig stellt sich das Ergebnis folgendermaßen dar:

in 60% wesentliche Vergrößerung der Reaktion,
„ 22% gleichbleibende Reaktion,
„ 18% Verminderung der Reaktion.

Merkwürdig ist, daß mäßige Verstärkungen, die man besonders häufig erwarten müßte, nicht beobachtet wurden.

Diese Versuchsreihe, in welcher Reaktionsverstärkungen durch Papelsubstanzen beobachtet werden konnten, schien *Fellner* noch nicht hinreichend beweiskräftig; in einer weiteren Versuchsreihe wurden deshalb solche Tuberkulinkonzentrationen, die an und für sich bei einem bestimmten Individuum keine Reaktion verursachten, unter Mitimpfung von Papelsubstanzen desselben Individuums überimpft. Auch hierbei wurden oft positive Reaktionen erzielt. *Fellner* zieht hieraus den Schluß, daß in den Tuberkulinpapeln reaktionsauslösende Stoffe vorhanden sind, für die er den Namen Prokutine vorschlägt. Über die Natur dieser Prokutine drückt er sich vorsichtig aus; doch meint er, daß es sich um sensibilisierende Ambozeptoren handelt, wie sie von *Wolff-Eisner* und *Sahli* bereits zur Erklärung der Tuberkulinreaktion angenommen worden waren. Derartige sessile Ambozeptoren müßten sich nun auch passiv vom tuberkulinempfindlichen auf den tuberkulinunempfindlichen Menschen übertragen lassen. *Fellner* glaubt, daß ihm dieses Experimentum crucis in 5 von 6 Fällen gelungen sei. Er übertrug Tuberkulin + Papelsubstanzen vom Pirquet-positiven (allergischen) Patienten auf den Pirquet-negativen (anergischen), und zwar auf anergische Tuberkulöse mit offener Tuberkulose in vorgeschrittenen Stadien.

Eine der Übertragung der sensibilisierenden Papelsubstanzen sich anschließende Versuchsreihe *Fellners* bezieht sich auf die Frage, ob in den Papeln auch entgiftende Reaktionskörper enthalten sind. Tuberkulinverdünnungen wurden zu diesem Zweck mit Papelsubstanzen in vitro zusammengebracht und dann filtriert bzw. sedimentiert. Der auf dem Filter bleibende Rückstand zeigte sich in bezug auf kutane Reaktionen hochwirksam, das Filtrat fast unwirksam.

Der Fellnersche Gedanke, Übertragungsversuche in der Haut des Menschen mit dem Gewebe lokaler Tuberkulinreaktionen vorzunehmen, ist zweifellos ein sehr glücklicher und die *Fellner*schen Ergebnisse so interessant, daß sie begreiflicherweise große Aufmerksamkeit erweckten. Es ist aber schwer zu verstehen, wie diese Ergebnisse selbst von namhaften Autoren ohne weiteres als feststehende Tatsachen gewertet werden konnten; denn so glücklich der *Fellner*sche Gedanke war, so sehr zu beanstanden sind die Einzelheiten seiner Versuchsanordnung. Erstens hat *Fellner* nicht quantitativ gearbeitet; er hat nur kutane, nicht genau dosierte Intrakutanreaktionen angestellt. Damit ist schon die verabfolgte

Tuberkulinmenge eine unbekannte; noch schlimmer steht es natürlich bei dem kutanen Verfahren mit der Abmessung der Papelsubstanzen. Aber alle diese Bedenken sind nichtig gegenüber unserem Verdacht, daß in den *Fellner*schen Versuchen nur sehr wenig Papelsubstanzen, d. h. Bestandteile spezifischen tuberkulösen Gewebes, zur Verwendung kamen. Denn *Fellner* gewann seine Papelsubstanzen, indem er an der Oberfläche von Tuberkulinpapeln mit der Impflanzette abkratzte. Bei einem derartigen Verfahren wird man Epidermisschuppen und vielleicht vereinzelte Gewebszellen, aber keine nennenswerten Mengen tuberkulösen Gewebes erhalten. Am schärfsten muß sich aber die Kritik dagegen richten, daß *Fellner* in keinem einzigen Falle den Versuch gemacht hat, mit seinen Papelsubstanzen die Tuberkulinempfindlichkeit auf ein nichttuberkuloseinfiziertes und dementsprechend tuberkulinunempfindliches Individuum zu übertragen. Er hat zwar Übertragungen auf tuberkulinunempfindliche Menschen vorgenommen, aber auf sogenannte anergische Individuen, das heißt auf tuberkuloseinfizierte Menschen, die im Verlauf ihrer Tuberkulose tuberkulinunempfindlich geworden waren. Hier liegen so komplizierte Versuchsbedingungen vor, daß ein klares Ergebnis gar nicht erwartet werden kann. Nur durch Übertragung auf ein nichtinfiziertes Individuum, das also von sich aus noch nie tuberkulöses Gewebe gebildet hatte, läßt sich eine einwandfreie Entscheidung bringen.

Nachgeprüft wurden die *Fellner*schen Versuche bisher von *F. Klemperer* und *S. Peschic* einerseits und von *Martenstein* und *Schapiro* andererseits.

*F. Klemperer* und *S. Peschic* sprechen auf Grund des übereinstimmenden negativen Ausfalls ihrer sämtlichen Versuche den *Fellner*schen Experimenten die Beweiskraft ab. *Fellners* positive Ergebnisse erklären sich ihrer Meinung nach aus der Unsicherheit der Pirquetschen Reaktionen überhaupt.

*Martenstein* und *Schapiro* bestätigen die *Fellner*schen Angaben. Sie haben sogar zahlenmäßig günstigere Ergebnisse als *Fellner* und erhalten in 10 von 13 Fällen sogar positive Reaktionen bei Übertragen der Papelsubstanzen allein. In 50% aller Fälle glauben sie auch Prokutine in der normalen Haut des tuberkulinempfindlichen Menschen annehmen zu können.

Schon bevor diese Nachprüfungen veröffentlicht waren, hatten wir uns mit dem Wesen der Papelsubstanzen beschäftigt. Wir glauben, unsere Versuchsbedingungen so gewählt zu haben,

daß gegen die Ergebnisse Einwände kaum erhoben werden können.

Die Tuberkulinpapeln wurden durch intrakutane Injektion von 0,1 ccm einer Alttuberkulinlösung 1:1000 erzeugt. Es wurden Individuen ausgewählt, die auf diese Dosis hin starke lokale Reaktionen gaben. Nach verschieden langen Zwischenräumen wurden die Papeln in Lokalanästhesie (Umspritzung der Papeln in weitem Umkreis mittels Novokains) vollständig exzidiert. Man vergleiche hiermit das Vorgehen *Fellners!* Uns schien es wichtig, das gesamte tuberkulöse Entzündungsgewebe zum Versuch zur Verfügung zu haben. Da diese Versuchsanordnung ein wenig eingreifend war, haben wir diese Exzisionen nicht etwa an Kindern, sondern an uns selbst vornehmen lassen. Es kamen Papeln mit einem Alter von 1½, 5, 6 und 14 Tagen zur Verwendung. Die Papeln, 1—2 g schwer, wurden sofort nach der Exzision in folgender Weise verarbeitet: Ein kleiner Teil wurde eingebettet und histologisch untersucht. An Hand der histologischen Präparate konnten wir uns davon überzeugen, daß wir, wie dies auch bereits von anderen Untersuchern (*Daels, Zieler, Kasahara*) beschrieben worden ist, mit tuberkulösem Gewebe arbeiteten. Je älter die Papel war, um so charakteristischer war das histologische Bild, ein Befund, der interessanterweise in vollständigem Einklang mit der von *Bessau* festgestellten Tatsache steht, daß ältere Tuberkulinreaktionen, sobald vom Kreislauf her Tuberkulin an sie herantritt, besser aufflammen als jüngere, das heißt eine bessere Herdreaktion geben. Das histologische und das biologische Ergebnis lehren also, daß das spezifische Gewebe in der Tuberkulinreaktion ganz langsam entsteht und sich noch zu einer Zeit weiterentwickelt, wo die Entzündungserscheinungen der Tuberkulinreaktion sich bereits im Rückgang befinden, offenbar, weil das Tuberkulin inzwischen durch Resorption zum größten Teil aus der Haut geschwunden ist. Für passive Übertragungsversuche geht hieraus hervor, daß ältere Tuberkulinpapeln sehr viel leichter ein positives Ergebnis liefern müssen als jene jungen, wie sie *Fellner* verwandte. Um sicher zu gehen, haben wir Tuberkulinpapeln von ganz verschiedenem Alter gewählt.

Der größere Teil der Papeln wurde, selbstverständlich unter Wahrung peinlichster Asepsis, abgewogen, unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung im Achatmörser zu einem völlig homogenen Brei zerrieben und so eine 10%ige Emulsion

hergestellt, die gerade durch eine mittelfeine Kanüle einer Rekordspritze aufgesaugt werden konnte. Dieser homogene Brei wurde dann mit gewissen Mengen verschiedener Alttuberkulinkonzentrationen versetzt und — gelegentlich auch noch unter Hinzufügung von menschlichem Komplement — 2 Stunden bei 37° im Brutschrank belassen. Als Kontrolle wurde ein normales Stück Haut der gleichen Versuchsperson in derselben Weise verarbeitet. Zur Kontrolle wurde fernerhin Haut- und Papelbrei allein (das heißt anstatt mit Alttuberkulin mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt zur Erzielung gleicher Konzentration) und andererseits die entsprechenden Tuberkulinverdünnungen für sich verabfolgt. Alle Proben wurden sowohl an sicher gesunde, tuberkulosenichtinfizierte, tuberkulinnegative, als auch an tuberkuloseinfizierte, tuberkulinhochempfindliche Kinder intrakutan in Dosen von 0,1 ccm injiziert.

Messung und Aufzeichnung der intrakutanen Reaktionen erfolgte in der von *Pirquet* angegebenen Weise, nach 24, 48 usw. Stunden, wobei die Ausdehnung der Reaktion in zwei aufeinander senkrechten Durchmessern in Millimetern gemessen und das arithmetische Mittel notiert wurde. Die über den Zahlen stehenden Zeichen geben die Stärke der Infiltration, die unter den Zahlen stehenden den Grad der Rötung an, und zwar bedeutet:

über der Zahl: — keine Infiltration,
∾ schwache Infiltration,
⌒ starke Infiltration;

unter der Zahl: — keine Rötung,
∾ schwache Rötung,
◡ starke Rötung.

Übergänge bzw. Verstärkungen werden durch Kombination bzw. Verdoppelung zweier Zeichen ausgedrückt, bei Gliederung der Reaktion in Papel und Area werden beide gesondert gemessen und nebeneinander notiert, und zwar zuerst die Papel, dann die Area.

*Versuchsreihe I.*

Alter der exzidierten Papel 6 Tage. Die Papel maß nach 48 Stunden $\overset{\frown\frown}{\underset{\smile\smile}{21}}\ \overset{\sim}{\underset{\sim}{32}}$.

Sitz der Papel über linkem Schulterblatt.

Kontrollexzision (normale Haut) über rechtem Schulterblatt.

Es werden folgende Gemische zu gleichen Teilen angesetzt:
Papelbrei + Alttuberkulin-Verdünnung 1 : 100
„ + „ „ 1 : 10 000
Normaler Hautbrei + Alttuberkulin-Verdünnung 1 : 100
„ „ + „ „ 1 : 10 000
Papelbrei + physiol. Kochsalzlösung.
Normaler Hautbrei + physiol. Kochsalzlösung.

### Versuch a.

4 jähriges Mädchen. Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkuloseinfiziert.

| | | 24 h | 48 h | 72 h |
|---|---|---|---|---|
| 7. 11. 22. | 0,1 A.-T. 1 : 10 000 intrakutan | — | — | — |
| 8. 11. 22. | 0,1 „ 1 : 1000 „ | — | — | — |
| 11. 11. 22. | 0,1 „ 1 : 100 „ | 10 | — | — |
| 15. 11. 22. | Papelbrei + Alttuberkulin-Verdünnung 1 : 100 | 10 | 11 | — |
| | „ + physiol. Kochsalzlösung | — | — | — |
| | Hautbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 100 | 13 | 13 | — |
| | A.-T.-Verdünnung 1 : 100 | 12 | 11 | — |

### Versuch b.

2½ jähriger Junge. Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkuloseinfiziert.

| | | 24 h | 48 h | 72 h |
|---|---|---|---|---|
| 9. 11. 22. | 0,1 A.-T. 1 : 10 000 | — | — | — |
| 11. 11. 22. | 0,1 „ 1 : 1000 | — | — | — |
| 13. 11. 22. | 0,1 „ 1 : 100 | — | — | — |
| 15. 11. 22. | Papelbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 100 | — | — | — |
| | „ + physiol. Kochsalzlösung | — | — | — |
| | Hautbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 100 | 6 | 5 | — |
| | A.-T.-Verdünnung 1 : 100 | — | — | — |

### Versuch c.

3 jähriger Junge. Drüsentuberkulose. Stark tuberkulinempfindlich.

| | | 24 h | 48 h | 72 h |
|---|---|---|---|---|
| 14. 11. 22. | Papelbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 10 000 | 10 | 10 | 11 |
| | „ + „ „ 1 : 10 000 | 10 | 10 | 11 |
| | „ + physiol. Kochsalzlösung | — | — | — |
| | Hautbrei + A.-T.-Verdünnung 1 : 10 000 | 12 | 12 | 11 |
| | „ + „ „ 1 : 10 000 | 12 | 10 | 11 |
| | A.-T.-Verdünnung 1 : 100 000 | — | — | — |
| | „ „ 1 : 100 000 | — | — | — |
| 15. 11. 22. | „ „ 1 : 10 000 | 16 | 17 | 16 |
| | „ „ 1 : 10 000 | 12 | 14 | 11 |

**Versuch d.**

5jähriges Mädchen. Bronchialdrüsentuberkulose. Sehr stark tuberkulinempfindlich.

| | | | 24 h | 48 h | 72 h |
|---|---|---|---|---|---|
| 14. 11. | Papelbrei + A.-T.-Verd. | 1 : 10 000 . . . | 16 20 | 17 40 | 16 22 |
| | „ + „ „ | 1 : 10 000 . . . | 18 | 17 36 | 18 |
| | „ + physiol. Kochsalzlösung | . | — | — | — |
| | Hautbrei + A.-T.-Verd. | 1 : 10 000 . . . | 12 20 | 13 40 | 15 21 |
| | „ + „ „ | 1 : 10 000 . . . | 11 18 | 11 40 | 11 20 |
| | „ „ | 1 : 100 000. . . | 9 | 10 | |
| | „ „ | 1 : 100 000. . . | 10 | 10 22 | |
| 15. 11. | „ „ | 1 : 10 000 . . . | 16 | 16 | 12 |
| | „ „ | 1 : 10 000 . . . | 17 21 | 17 20 | 16 |

In einer weiteren Reihe wird die Versuchsanordnung noch ergänzt zunächst in Hinsicht auf das Alter der Papeln, weiterhin durch Hinzufügen von frischem menschlichen Komplement und schließlich durch den Versuch, an den angestellten Intrakutanreaktionen Herdreaktionen zu erzeugen.

*Versuchsreihe II.*

Alter der Papeln 14 Tage = I. Papel.
„ „ „ 5 „ = II. „
„ „ „ $1^{1/2}$ „ = III. „

| | |
|---|---|
| Papel I nach 48 Stunden . . . . . . . . | 22 38 |
| „ II „ 48 „ . . . . . . . . | 16 40 |
| „ III „ 36 „ . . . . . . . . | 15 23 |

| | | |
|---|---|---|
| I. Papelbrei | + A.-T.-Verd. | 1 : 10 000 |
| II. „ | + „ „ | 1 : 10 000 |
| III. „ | + „ „ | 1 : 10 000 |
| Norm. Hautbrei | + „ „ | 1 : 10 000 |
| I. Papelbrei | + „ „ | 1 : 100 |
| II. „ | + „ „ | 1 : 100 |
| III. „ | + „ „ | 1 : 100 |
| Norm. Hautbrei | + „ „ | 1 : 100 |
| I. Papelbrei | + physiol. Kochsalzlösung | |
| II. „ | + „ „ | |
| III. „ | + „ „ | |
| Norm. Hautbrei | + „ „ | |

### Versuch a.

3jähriger Junge. Pertussis. Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkulose-infiziert.

Alt-Tuberkulin 0,1 intrakutan 1 : 10 000 negativ
" 0,1 " 1 : 1000 "
" 0,1 " 1 : 100 "

| 9. 12. 23. | 24 h | 48 h | 72 h | 96 h |
|---|---|---|---|---|
| I. Papelbrei + A.-T. 1 : 100 . . . . . . . . . | 15 | 5 10 | 6 | 6 |
| II. " + " 1 : 100 . . . . . . . . . | 8 | 3 | 3 | 3 |
| III. " + " 1 : 100 . . . . . . . . . | 10 | 4 | 5 | 4 |
| Norm. Hautbrei + " 1 : 100 . . . . . . . . . | 10 | 3 | 4 | 3 |
| I. Papelbrei + phys. Kochsalzlösung . . . . | 16 | 7 11 | 6 | 6 |
| II. " + " . . . . | 5 | 5 | 5 | 3 |
| III. " + " " . . . . | 7 | 5 | 5 | 3 |
| Norm. Hautbrei + " " . . . . | 7 | 5 | 5 | 3 |

12. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 100 intramuskulär. Kein Aufflammen der Injektionsstellen.

13. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 10 intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.

15. 12. 22. 0,5 A.-T. unverdünnt intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.

31. 12. 22. 0,5 A.-T. unverdünnt intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.

### Versuch b.

10jähriges Mädchen. Lungentuberkulose. Stark tuberkulinempfindlich.

| 9. 12. 22. | 24 h | 48 h | 72 h | 96 h |
|---|---|---|---|---|
| I. Papelbrei + A.-T.-Verd. 1 : 10 000 . . . . . | 21 | 7 15 | 10 | Reaktionen blassen ab |
| II. " + " " 1 : 10 000 . . . . . | 20 | 12 | 10 | |
| III. " + " " 1 : 10 000 . . . . . | 14 | 14 | 12 | |
| Norm. Hautbrei + " " 1 : 10 000 . . . . . | 16 | 18 | 15 | |
| I. Papelbrei + phys. Kochsalzlösung . . . . | 11 | 8 | 5 | |
| II. " + " " . . . . | 11 | 7 | 5 | |
| III. " + " " . . . . | 14 | 6 | -- | |
| Norm. Hautbrei + " " . . . . | 6 | 6 | 5 | |

12. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 10 000 intramuskulär. Keine Temperaturerhöhung, kein Aufflammen.

13. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 1000 intramuskulär. Temperatur 38°. Kein deutliches Aufflammen.

15. 12. 22. 0,1 A.-T. 1 : 100 intrakutan.

16. 12. 22. Die Injektionsstellen Papelbrei + Alttuberkulinlösung sowie normaler Hautbrei + Alttuberkulinlösung flammen schwach auf, *die (keinesfalls entfernter liegenden) Stellen Papelbrei + physiologische Kochsalzlösung bleiben blaß.*

### Versuch c.

In diesem und den folgenden Versuchen wurde zu 0,5 Papelbrei + Alttuberkulinverdünnung 0,05 frisch gewonnenes aktives menschliches Serum (eines Erwachsenen) als Komplement hinzugefügt.

**3jähriger Idiot.** Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkuloseinfiziert.

| 10. 12. 22. | 24 h | 48 h | 72 h |
|---|---|---|---|
| I. Papelbrei + A.-T. 1 : 100 + Kompl. . . . . . . . | 5 12 | 5 | — |
| II. „ + „ 1 : 100 + „ . . . . . . . | 5 | — | — |
| III. „ + „ 1 : 100 + „ . . . . . . . . | 5 | — | — |
| Norm. Hautbrei + „ 1 : 100 + „ . . . . . . . . | 5 | — | — |
| I. Papelbrei + phys. Kochsalzlösung + Kompl. . . | 5 | 5 | — |
| II. „ + „ „ + „ . . | 5 | — | — |
| III. „ + „ „ + „ . . | 5 | — | — |
| Norm. Hautbrei + „ „ + „ . . | 5 | — | — |

12. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 100 intramuskulär.
13. 12. 22. 1 „ „ 1 : 10 „
15. 12. 22. 0,5 ccm A.T. unverdünnt intramuskulär.
**Niemals eine Reaktion bzw. ein Aufflammen** der intrakutanen Injektionsstellen, **nie Temperaturerhöhungen.**

### Versuch d.

**2jähr. Idiot.** Tuberkulinunempfindlich, nicht tuberkuloseinfiziert.

| 10. 12. 22. | 24 h | 48 h | 72 h |
|---|---|---|---|
| I. Papelbrei + A.-T. 1 : 100 + Kompl. . . . . . . | 5 15 | — | — |
| II. „ + „ 1 : 100 + „ . . . . . . . | 5 11 | — | — |
| III. „ + „ 1 : 100 + „ . . . . . . . | 4 12 | — | — |
| Norm. Hautbrei + A.-T. 1 : 100 + Kompl. . . . . . . | 3 11 | — | — |
| I. Papelbrei + physiol. Kochsalzlösung + Kompl. . . | 6 14 | — | — |
| II. „ + „ „ + „ . . | 5 10 | — | — |
| III. „ + „ „ + „ . . | 5 15 | — | — |
| Norm. Hautbrei + physiol. Kochsalzlösung + Kompl. | 4 | — | — |

12. 12. 22. 1 ccm A.-T. 1 : 100 intramuskulär.
13. 12. 22. 1 „ „ 1 : 10 „
15. 12. 22. 0,5 ccm A.-T. unverdünnt intramuskulär.
31. 12. 22. 0,5 „ „ „ „
**Niemals** Temperaturerhöhungen oder Aufflammen der intrakutanen Injektionsstellen.

**Versuch e.**

**5 jähriges Mädchen. Bronchialdrüsentuberkulose. Stark tuberkulinempfindlich.**

| 10. 12. 22. | 24 h | 48 h | 72 h |
|---|---|---|---|
| I. Papelbrei + A.-T. 1 : 10 000 + Kompl. . . . . . | 20 | 17 | Reaktionen blassen ab. |
| II. „ + „ 1 : 10 000 + „ . . . . . | 24 | 23 | |
| III. „ + „ 1 : 10 000 + „ . . . . . | 24 | 30 | |
| Norm. Hautbrei + „ 1 : 10 000 + „ . . . . . | 34 | 33 | |
| I. Papelbrei + phys. Kochsalzlösung + Kompl. . . | 6 | — | |
| II. „ + „ „ + „ . . | 7 | — | |
| III. „ + „ „ + „ . . | 10 | — | |
| Norm. Hautbrei + „ „ + „ . . | 9 | — | |

**12. 12. 22. 0,25 ccm A.-T. 1 : 10 000 intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.**

**13. 12. 22. 1,0 ccm A.-T. 1 : 10 000 intramuskulär. Kein Aufflammen, keine Temperaturerhöhung.**

**15. 12. 22. 2 × 0,1 A.-T. 1 : 1000 intrakutan.**

**Die intrakutanen Reaktionsstellen von Papelbrei + A.-T. flammen auf, desgleichen normale Haut + A.-T., während *die Stellen, an denen Papelbrei allein injiziert wurde, reaktionslos bleiben.* Die Temperatur steigt auf 38°.**

Die Beurteilung unserer Versuchsprotokolle ist nicht möglich, ehe wir uns davon überzeugt haben, daß der von uns verwandte Papelbrei tatsächlich spezifisch verändertes Gewebe enthalten hat. Hiervon zeugen die histologischen Präparate, die in liebenswürdiger Weise von einem so hervorragenden Kenner des entzündlichen Gewebes wie Herrn Professor *Herzog* (Pathologisches Institut der Universität Leipzig) durchgesehen und begutachtet wurden.

*Schnitt durch die in Versuchsreihe I verwandte Papel.*

Bei Betrachtung mit schwächerer Vergrößerung lassen sich mäßig reichliche zellige Infiltrate entlang den kleineren und größeren Gefäßen in der etwas ödematös aufgelockerten Kutis und dem sich daran anschließenden subkutanen Gewebe erkennen. Bei stärkerer Vergrößerung bestehen die Infiltratzellen in der Hauptsache aus kleinen Lymphozytenformen. Stellenweise, namentlich im subkutanen Gewebe, finden sich größere einkernige abgerundete oder amöboid gestaltete Elemente. Die Gefäßwandzellen, Endothel- und Adventitialzellen, sind stark gequollen, zeigen große, saftreiche Kerne und mitunter mitotische Teilungsfiguren in solchen. Hier und da sind

auch neugebildete Sprossen an den Kapillaren zu erkennen. Stellenweise ist die Gefäßwand in Wucherungen aus spindligen und sternförmigen Elementen übergegangen.

*Haut und Papeln, die in Versuchsreihe II verwandt wurden.*

Schon die normale Haut zeigt leichte Gefäßwandwucherungen. Stellenweise finden sich Gruppen von lymphozytären Zellen perivaskulär angehäuft.

*III. Papel, 1½ Tage alt.*

Bei schwacher Vergrößerung ist eine sehr reichliche zellige Infiltration nachzuweisen, die sich besonders entlang den Gefäßen der Kutis und der angrenzenden subkutanen Abschnitte hinzieht und in den oberen stärker aufgelockerten Teilen der Kutis das Gewebe diffus durchsetzt. An vereinzelten kleinen umschriebenen Stellen ist das Gewebe der stark ödematös durchtränkten Papillarschicht nekrotisiert. Bei stärkerer Vergrößerung bestehen die Infiltratzellen zum großen Teil aus Wanderzellen, meist mit wurstförmigen oder rundlichen einfachen, seltener gelappten Kernen. Besonders an den Gefäßen sind reichlich kleine lymphozytäre Formen angehäuft. Die Gefäßwandzellen sind gequollen und gewuchert; stellenweise ist das Gefäßlumen völlig verloren gegangen.

*II. Papel, 5 Tage alt.*

Bei der schwachen Vergrößerung ist die zellige Infiltration im ganzen vielleicht etwas geringer als in der III. Papel. Bei der stärkeren Vergrößerung treten die Gefäßwandzellwucherungen mit ihren großen spindeligen oder verästelten Formen reichlicher hervor. Mitunter sind auch mehrkernige Formen unter diesen gewucherten Gefäßwandzellen nachzuweisen. Die diffusen Infiltrate treten mehr zurück. An freien Zellen finden sich perivaskulär neben kleinen dunkelkernigen Lymphozytenformen größere einkernige mit länglichen oder rundlichen Kernen.

*I. Papel, 14 Tage alt.*

Die diffuse und auch die perivaskuläre zellige Infiltration ist hinsichtlich ihrer Mächtigkeit an diesem Schnitt weiter zurückgegangen. Bei starker Vergrößerung ist hingegen die perivaskuläre Entwicklung von großen und sehr großen Elementen

mit hellen, länglichen, gebogenen, oft auch etwas eingekerbten Kernen im Vergleich zu den vorherigen Präparaten erheblich reichlicher zu erkennen. Mitunter finden sich umfangreichere Komplexe aus solchen teils spindeligen, teils sternförmigen, teils auch mehr rundlich erscheinenden „epitheloiden" Elementen. Um solche Komplexe sind mitunter kranzförmig kleine Lymphozytenformen gehäuft, so daß sie den „Tuberkeln" ähneln. Hier und da sind auch mehrkernige Zellen mit großen länglichen und gebogenen Kernen festzustellen. Einzelne Exemplare sind besonders groß. Ihre Kerne sind an den Rand gerückt, so daß die Ähnlichkeit mit Langhansschen tuberkulösen Riesenzellen evident ist. Im übrigen bestehen die Infiltratzellen aus kleinen dunkelkernigen Lymphozytenformen und etwas größeren einkernigen Elementen mit rundlichen oder gebogenen Kernen.

*Epikrise.*

An dem 14 Tage nach der Injektion exzidierten Hautstück ist ein Granulationsgewebe nachzuweisen, das in vielen Punkten dem tuberkulösen gleichkommt: in der Entwicklung großer epitheloider Zellen und deren herdförmiger Anhäufung, in der Entwicklung von „mehrkernigen" und Riesenzellen. Stellenweise sind auch knötchenartige Formationen gebildet. Die Entwicklung großkerniger Spindel- oder sternförmiger Zellen aus Gefäßwandzellen ist auch in dem nach 5 Tagen entnommenen Hautstück deutlich nachzuweisen. Ferner wäre als Merkmal, das auch dem tuberkulösen Granulationsgewebe zukommt, zu erwähnen — abgesehen von den kleinkernigen Leukozytenformen — das Auftreten größerer mononukleärer. In dem 1½tägigen Stadium sind die für das tuberkulöse Granulationsgewebe charakteristischen Veränderungen noch sehr wenig entwickelt, Infiltration und Exsudation lebhaft.

An der in der ersten Versuchsreihe verwandten Haut treten die zelligen Infiltrate und Wucherungen wesentlich zurück in ihrer Mächtigkeit gegenüber den in der zweiten Versuchsreihe verarbeiteten Hautstücken. Wucherungen der Gefäßwandzellen und Bildung spindeliger und sternförmiger großer Elemente aus denselben sind auch hier zu erkennen.

*Ergebnis.*

Das Ergebnis unserer Versuche ist völlig negativ. Unwesentliche Differenzen im Ausfall der Hautreaktionen können

weder nach der einen noch nach der anderen Seite ausschlaggebend sein und weder als Reaktionsverstärkung noch als Reaktionsverminderung gedeutet werden. Zur Erklärung kleiner Unterschiede ist anzuführen, daß die intrakutane Injektion von Gewebsbrei nicht ganz ohne Trauma einhergehen kann, zumal die Kanülen nicht so dünn angewandt werden können wie bei Injektion von Flüssigkeiten.

*Zusammenfassend* läßt sich sagen:

In 9 Versuchen wird Papelbrei aus Papeln verschiedenen Alters mit und ohne Alttuberkulin, zum Teil unter Hinzufügung von Komplement, ferner normaler Hautbrei desselben Individuums unter gleichen Bedingungen und als Kontrolle Tuberkulinverdünnungen allein einerseits tuberkulinempfindlichen, andererseits tuberkulinunempfindlichen, sicher nicht tuberkuloseinfizierten Kindern intrakutan injiziert. In keinem Falle läßt sich irgendeine Beeinflussung der Reaktion durch Papelsubstanzen feststellen; insbesondere *fallen alle intrakutanen Injektionen bei gesunden tuberkulinunempfindlichen Menschen negativ aus. Die Fellnerschen Prokutine existieren nicht.* Andererseits waren die Papelsubstanzen auch nicht imstande, die lokalen Tuberkulinreaktionen tuberkuloseinfizierter Individuen nach irgendeiner Richtung hin deutlich zu beeinflussen. Schließlich waren an den Stellen, wo nur Papelbrei injiziert war, niemals Herdreaktionen zu erzeugen, während, wie das Aufflammen lokaler Tuberkulinreaktionen bewies, die Bedingungen für die Entstehung der Herdreaktionen erfüllt waren.

Wir kommen somit zu dem Schluß, daß in lokalen Tuberkulinreaktionen, selbst solchen, die schon ein gewisses Alter haben, erfahrungsgemäß besonders leicht aufflammen, das heißt Herdreaktionen geben, und erwiesenermaßen reichlich spezifische Gewebselemente enthalten, keine Stoffe nachweisbar sind, mit denen die Tuberkulinempfindlichkeit passiv übertragen werden kann. So wird es wahrscheinlich, daß die Fähigkeit, mit Tuberkulin in spezifischer Weise zu reagieren, eine Funktion der *lebenden* spezifischen Gewebselemente ist. Der tuberkuloseinfizierte — und unter gewissen Umständen auch der mit abgetöteten Tuberkelbazillen vorbehandelte (*Bessau*) — Organismus gewinnt die Fähigkeit, auf Tuberkulinreiz hin aus Gefäßwandzellen Zellen mit spezifischer Funktion, „Tuberkulozyten", zu entwickeln, die in noch nicht geklärter Weise als lebende Organismen mit der Tuberkulinsubstanz reagieren, wo-

bei es zur Entstehung von entzündungs- und fiebererregenden Stoffen kommt, die nach unserer — an dieser Stelle nicht näher zu begründenden — Auffassung der anaphylaktischen Noxe sehr nahe stehen oder mit ihr zu identifizieren sind. Wir wissen längst, daß das „Anaphylatoxin" unter recht verschiedenen Versuchsbedingungen entsteht; hier hätten wir den interessanten Spezialfall, daß das Anaphylatoxin das Ergebnis einer Reaktion zwischen Tuberkulin und lebenden Tuberkulozyten darstellt. Es wird nicht leicht, dürfte aber möglich sein, diese Auffassung experimentell zu erhärten.

Wir sind eingangs von der Auffassung ausgegangen, daß Tuberkulinempfindlichkeit und spezifischer Tuberkuloseschutz in enger Beziehung zueinander stehen. *Tuberkulinempfindlichkeit und spezifischer Tuberkuloseschutz sind eine Funktion des lebenden Tuberkulozyten.*

### *Literaturverzeichnis.*

*Bail,* Übertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. Ztschr. f. Immunitätsforschung. 1910. Bd. 4. S. 470. — *Bessau,* Die Tuberkulinüberempfindlichkeit und die durch Tuberkulindarreichung zu erzielende Tuberkulinunempfindlichkeit. Jahrb. f. Kinderh. 1915. Bd. 81. S. 5. — *Derselbe,* Über die Hervorrufung der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit. Berl. klin. Wschr. 1916. Nr. 29. S. 801. — *Fellner,* Überimpfung mit Pirquetschen Papelsubstanzen am Menschen. Wien. klin. Wschr. 1919. Nr. 36. S. 936. — *Derselbe,* Über Hautimmunität und Tuberkulose (Sammlung klin. Vorträge (Volkmann). J. A. Barth. Leipzig 1919. Nr. 779/780.) — *Klemperer* und *Peschic,* Zur Frage der Beziehungen zwischen Haut und Immunität. Dtsch. med. Wschr. 1923. Nr. 13. S. 403. — *Martenstein* und *Schapiro,* Zur Frage der Beziehungen zwischen Haut und Immunität. Dtsch. med. Wschr. 1923. Nr. 29. S. 947. — — *P. H. Römer* und *O. Köhler,* Dtsch. med. Wschr. 1915. Nr. 13. S. 392. (Die ausführliche Originalarbeit ist während des Krieges verloren gegangen.)

VII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Warschau [Direktor: Prof. *Michalowicz*] und dem Institut für Serumforschung [Direktor: Dr. L. *Hirszfeld*].)

# Studien über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen.

## I. Mitteilung.

Von

HEINRICH BROKMAN und HANNA HIRSZFELD.

Die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit hat in der inneren Medizin eine gewisse Bedeutung erlangt und stellt, wenn auch keine spezifische, so doch diagnostisch verwertbare Reaktion dar. Es war daher von Interesse, die Methode bei bestimmten Störungen des Säuglings- und Kindesalters anzuwenden. Doch ergab die nähere Untersuchung, daß die Versuchsanordnung der meisten Autoren gewisse Lücken enthielt. Wir waren daher genötigt, uns zunächst mit der Theorie und der Technik des Phänomens selbst zu beschäftigen.

Rein historisch möchten wir bemerken, daß nach den *grundlegenden* Arbeiten im Jahre 1894 von *Biernacki*, 1917, also ein Jahr vor der bekannten Mitteilung von *Fahraeus*, *L. Hirszfeld* die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen bei Malaria beschrieb, ohne die ältere Literatur berücksichtigen zu können (die Arbeit wurde an der mazedonischen Front gemacht). Der Verfasser vermutet, daß auch bei anderen Krankheiten das Phänomen der raschen Blutsenkung sich wird feststellen lassen. Bei Malaria beruht dasselbe lediglich auf der Hypoglobulie.

Die Beobachtung, daß bei Hypoglobulie die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen erhöht ist, ist älteren Datums. Nach *Fahraeus* wurde sie zuerst von *Nasse*, 1836, erhoben, ohne indessen in der Technik Berücksichtigung zu finden. *Die Senkungsgeschwindigkeit des Blutes hängt sowohl*

*von der Eigenschaft des Plasmas wie von der der Erythrozyten* ab (wie manche Autoren vermuten, ohne experimentelle Beweise zu führen) und schließlich *von dem Verhältnis der Plasmamenge zu der der Erythrozytenzahl*[1]). Die meist übliche Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit im Gesamtblut abstrahiert von diesen letzten zwei Momenten, so daß man Zahlen erhält, die schon aus theoretischen Gründen keinen Vergleichswert besitzen. Bevor wir daher an die klinischen Probleme herangehen konnten, wollten wir zunächst das dritte Moment ausgleichen und stets mit dem gleichen Verhältnis vom Plasma zu den Erythrozyten arbeiten. Auf die quantitativen Verhältnisse, die dabei befolgt werden müssen, gehen wir später ein. Jetzt möchten wir noch die Frage einer Diskussion unterwerfen, inwieweit Austauschversuche zwischen den Blutkörperchen und Plasma verschiedener Individuen möglich sind.

Wir wissen, daß rote Blutkörperchen der Menschen gruppenspezifische Eigenschaften haben und sich entsprechend der Landsteinerschen Regel agglutinieren lassen. (Diese Regel müssen wir als bekannt voraussetzen.) Es ist klar, daß Austauschversuche nur innerhalb der gleichen Gruppe möglich sind, und daß die Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit im Plasma, welches die Erythrozyten agglutiniert, wertlos ist. In dieser Beziehung herrscht leider in der Literatur eine heillose Verwirrung, hervorgerufen durch eine unglückliche Beschreibung *Fahraeus'*, daß die Erythrozytensenkung auf einer Autoagglutination beruht. *Fahraeus* selbst betont zwar in seiner englischen Monographie, daß er diese „Autoagglination" nicht mit der spezifischen Agglutination verwechseln möchte. Es gibt bei manchen Menschen und Tieren Agglutinine gegen das eigene Blut, die *nur* in der Kälte wirken. Eine pathologische Bedeutung scheint dieser Autoagglutination nicht zuzukommen.

*L. Hirszfeld*, teilweise mit *Bialosuknia*, hat die spezifische Autoagglutination von der Senkungsgeschwindigkeit durch folgende Merkmale getrennt: a) Bei spezifischer Iso- und Autoagglutination werden die Erythrozyten verklebt, bei der Sen-

---

[1]) So fand *L. Hirszfeld*, daß bei tropischer Malaria die roten Blutkörperchen sich anscheinend sehr schnell senken; sobald man aber die normalen Erythrozytenzahlen künstlich durch Zusätz von Blutkörperchenbrei restituierte, war die Senkungsgeschwindigkeit normal. Verfasser stellte daher die Forderung auf, mit gleichem Blutkörperchenvolumen zu arbeiten. Erst jüngst wurde diese Forderung von *Abderhalden*, *Boenninger* und *Hermann* erhoben.

kung entstehen lediglich nichtverklebte Körnchen, die beim Schütteln sofort auseinandergehen. b) Kälte und Hypertonie heben die Senkung auf, während spezifische Autoagglutination durch Kälte überhaupt erst möglich wird. c) Durch Absorption in der Kälte lassen sich die Autoagglutinine entfernen. Ein solches der Autoagglutination beraubtes Plasma agglutiniert die Blutkörperchen weder in der Kälte noch in der Wärme, die Senkungsgeschwindigkeit bleibt aber quantitativ unverändert. Selbst wenn diese zwei Vorgänge ähnliche physikalische Grundlagen haben sollten, dürfen sie keineswegs verwechselt werden. Diese richtige Auseinanderhaltung verfechten unseres Wissens in der deutschen Literatur lediglich *Kurt Meyer* und *Alexander*, während manche Forscher sogar die Isoagglutination mit der Senkungsgeschwindigkeit verwechseln. *Bei Austauschversuchen muß die Möglichkeit der Isoagglutination unbedingt im Auge behalten werden.* Nach unseren Beobachtungen kann die Isoagglutination die Senkungsgeschwindigkeit nach zwei Richtungen beeinflussen. Bei schwacher Agglutination senken sich die Blutkörperchen schneller; bei starker Agglutination verstopft sich leicht die Pipette, wodurch die Senkung verunmöglicht wird und der Eindruck einer verlangsamten Senkung entsteht. Soweit wir die Literatur übersehen, wurden Austauschversuche ohne vorherige Prüfung der Gruppen gemacht, so daß die Ergebnisse nicht einwandfrei sind.

Wir zeigten eingangs, daß für die Erzielung von Vergleichswerten das Verhältnis des Plasmas zu den roten Blutkörperchen gleich sein muß. Diese Methodik hatte aber noch andere, von den meisten Forschern unberücksichtigte Fehlerquellen. Alle Autoren benutzen einen Teil 2—3%ige Natrium-citricum-Lösung auf 9 Teile Blut. Die wirkliche Verdünnung des Plasmas mit Natrium citricum hängt dann von der relativen Plasmamenge ab. Auf dieses Moment wurden wir durch die kritische Arbeit von *Boenninger* und *Herrmann* aufmerksam gemacht. Ein hyperglobulisches Blut, welches relativ wenig flüssiges Plasma enthält, wird daher mehr durch die gleiche Zitratlösung verdünnt, als ein anämisches Blut mit viel Plasma. Nun spielt Zusatz von Elektrolytenlösungen eine ganz hervorragende Rolle: schon geringe Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung oder Aqua verlangsamen die Senkung, und Hypertonien von 1,5—2% können die Senkung *ganz* aufheben. *Es ergibt sich daher als Vorbedingung zur Gewinnung von Vergleichswerten, daß man die Zitratmenge nicht auf das*

*Gesamtblut, sondern auf Plasma umrechnet.* Die Bestimmung des Volumens der roten Blutkörperchen ist allerdings wieder von der Senkungsgeschwindigkeit abhängig. Die gleiche Menge der schnellfallenden Erythrozyten nimmt weniger Volumen ein, als diejenige der langsam fallenden, so daß die gleichhohen Schichten der sich spontan gesenkten Blutkörperchen keineswegs der gleichen Blutkörperchenzahl entsprechen. Diese Fehlerquelle läßt sich *zum Teil* durch starkes Zentrifugieren vermeiden, dadurch verschwindet der Einfluß des Plasmas, und das Volumen der roten Blutkörperchen verschiedener Individuen geht ungefähr der Blutkörperchenzahl parallel.

Zusammenfassend möchten wir daher sagen, daß folgende Modifikationen in der Methodik auf Grund unserer Versuche und literarischen Studien für die Gewinnung der Vergleichswerte angezeigt sind: a) die Anwendung des gleichen Verhältnisses von Plasma zu den roten Blutkörperchen, b) die Berechnung der Zitratlösung in bezug auf das Plasma (und nicht auf das Gesamtblut).

Unsere Technik also gestaltet sich folgendermaßen: Graduierte Zentrifugengläser werden bis zu 1 cm mit 2%iger Natrium-citricum-Lösung gefüllt. Alsdann wird das Blut aus der Armvene oder Sinus longitudinalis entnommen, rasch in die Röhrchen bis zu 6 cm eingefüllt, gut vermischt und möglichst rasch während 15 Minuten zentrifugiert. Alsdann wird das Volumen der Flüssigkeit abgelesen, das Plasma abgehoben und mit so viel Natrium citricum aufgefüllt, daß das Volumen des Plasmas zum Natrium citricum sich wie 1 : 1 verhält. Z. B. wir erhalten 3 cm obenstehender Flüssigkeit; da dasselbe 1 cm Natrium citricum enthält, so beträgt das Volumen des Plasmas 2 cm. Um das Verhältnis 1 : 1 zu gestalten, müssen wir noch 1 cm Natrium citricum zusetzen. Nachdem bringen wir 0,2 abzentrifugierte Blutkörperchen mit 1,8 der Plasmazitratmischung in ein Reagenzglas zusammen, mischen gut durch und ziehen in eine 1 cm in 100 Teilen geeichte Pipette von der Länge 22 cm bis zur oberen Marke, schließen das untere Loch der Pipette mit dem Finger zu und verstopfen schnell das obere Ende mit Plastelin. Wir beobachten alle 10 Minuten, doch geben wir in den Protokollen meistens nur die Endzahlen nach 60 Minuten, welche die Höhe der blutkörperchenfreien Säule anzeigen. Die Pipetten sind praktischer als die von *Linzenmayer* angegebenen Röhrchen, da sie eine genauere Beobachtung ermöglichen, indem sie mehr Teilungen enthalten, besonders bei der Anwen-

dung unserer Technik, bei der wir mit einer größeren Blutkörperverdünnung arbeiten und deshalb der Versuch viel schneller abläuft.

Zunächst haben wir uns mit dem von *Fahraeus* beschriebenen Phänomen der schnellen Blutkörperchensedimentierung bei Schwangeren und der langsamen beim Fötus näher beschäftigt. Das Blut der Mutter wurde möglichst sofort aus der Nabelschnur entnommen. In dieser Weise haben wir eine Reihe vergleichender Werte enthalten, die um so mehr an Bedeutung gewinnen, als bei unserer Technik ein wichtiger, die Beurteilung störender Faktor, nämlich die Hyperglobulie, eliminiert wurde; bekanntlich tritt die Hyperglobulie im Neugeborenenblut stark hervor.

Protokoll 1.

Nach 60 Minuten:

| | Mutter | Frucht |
|---|---|---|
| I. | Fall 46 mm | 6,5 mm |
| II. | „ 31 „ | 4 „ |
| III. | „ 66 „ | 32 „ |
| IV. | „ 50 „ | 8,5 „ |
| V. | „ 30 „ | 5 „ |

Unsere Versuche bestätigen, daß das Blut der Kreißenden um ein Vielfaches schneller sich senkt als das Blut des zugehörigen Kindes, und daß im allgemeinen ein bestimmtes Zahlenverhältnis zwischen der Senkungsgeschwindigkeit der beiden besteht: nämlich das mütterliche Blut senkt sich 6—7 mal schneller als das fötale. Nur ein Fall (Huk III) macht hier eine Ausnahme, weil hier eine schnelle Sedimentierung vorlag, was nach den Untersuchungen *Györgys* für Lues spricht. Im Sinne der Untersuchungsergebnisse von *Sachs* und *Oettingen* würde dieses Phänomen mit einer größeren Labilität der Blutkolloide bei Schwangeren, einer größeren Stabilität bei der Frucht im Zusammenhang stehen.

Handelt es sich aber lediglich um Änderung der Plasmakolloide? Wir bemühten uns, dieses Phänomen zu analysieren, indem wir das Serum und Plasma der einen Blutart zum Serum und Plasma der anderen hinzufügten. Im voraus erwarteten wir, daß das Hinzufügen des mütterlichen Plasmas einen beschleunigenden Einfluß auf die Sedimentierung des fötalen Blutes haben wird, indem es die Sedimentierung beschleunigende Körper enthält (Globulina).

Protokoll 2.

Nach 60 Minuten:

| | |
|---|---|
| 1,8 Plasma I | 1,7 Plasma I |
| 0,2 Blutkörp. I | 0,1 Plasma II |
| | 0,2 Blutkörp. I |
| 4 mm | 6,5 mm |

I = Frucht. II = Mutter.

Diese Voraussetzung hat sich, wie aus dem Protokoll zu sehen ist, bestätigt. Überraschend dagegen wirkte die Beobachtung des stark hemmenden Einflusses des Serums und Plasmas der Frucht auf die Sedimentierung des mütterlichen Blutes selbst in geringen Mengen, die eine einfache Verdünnung mit „physiologischem" Plasma unwahrscheinlich machten.

Protokoll 3.

Nach 60 Minuten:

| | | | |
|---|---|---|---|
| A. | 1,8 Plasma II | 1,5 Plasma II | 1,5 Plasma II |
| | 0,2 Blutkörp. II | 0,3 Plasma I | 0,3 Kontrolle |
| | | 0,2 Blutkörp. II | 0,2 Blutkörp. II |
| | 45 mm | 27 mm | 34 mm |

I = Frucht. II = Mutter.

Bemerkung: In der Kontrolle ersetzt die Ringersche Lösung das Plasma, und Natrium citricum befindet sich darin in derselben Menge wie im Plasma.

Nach 60 Minuten:

| | | | |
|---|---|---|---|
| B. | 1,8 Plasma P | 1,5 Plasma P | 1,5 Plasma P |
| | 0,2 Blutkörp. P | 0,3 Serum I | 0,3 Serum P |
| | | 0,2 Blutkörp. P | 0,2 Blutkörp. P |
| | 70 mm | 42 mm | 60 mm |

P = Blut eines 4 jährigen tuberkulösen Kindes. I = Frucht.

C.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1,8 Plasma II | 1,6 Plasma II | 1,7 Plasma II | 1,75 Plasma II |
| 0,2 Blutkörp. II | 0,2 Plasma I | 0,1 Plasma I | 0,05 Plasma I |
| | 0,2 Blutkörp. II | 0,2 Blutkörp. II | 0,2 Blutkörp. II |
| 27 mm | 14 mm | 16 mm | 23 mm |

I = Frucht. II = Mutter.

Unsere Versuche zeigten, daß die Hemmung nicht allein durch die beim Zusatz des fremden Plasmas oder Serums hervorgerufene Verdünnung des die Sedimentierung beschleunigenden Körpers des mütterlichen Plasmas bedingt ist — auch

nicht durch den Einfluß der im Plasma oder Serum der Frucht enthaltenen Elektrolyten. Erstens sind diese Elektrolyten auch im Serum und Plasma der Mutter enthalten, dann hemmen das fötale Plasma und Serum sogar in kleinen Mengen stärker die Sedimentierung als die entsprechenden Verdünnungen der Ringerschen Lösung. Unsere Versuche, welche einen hemmenden Einfluß auch bei anderen langsam sedimentierenden Blutarten aufwiesen, beweisen, daß das Blutplasma zwei Eigenschaften besitzt: 1. einen senkungsbedingenden Faktor und 2. einen suspendierenden, also die Senkung hemmenden Faktor. Die Frage, ob und welche pathologische Bedeutung dem suspendierenden Faktor zukommt, lassen wir vorderhand offen.

Es ist schwer, auf Grund unserer Versuche zu entscheiden, ob dieser suspendierende Faktor von bestimmten chemischen Körpern oder vom physikalischen Zustand der Serumkolloide abhängig ist. Die Untersuchungen, welche zu erklären suchten, ob dieses Phänomen von Albuminen oder Globulinen abhängt, führten zu keinem bestimmten Resultat; denn sowohl die Albumine wie die Globuline, welche wir aus dem Serum der Frucht isolierten, hemmten die Blutkörperchensenkung fast in gleicher Weise.

Bei der Untersuchung des senkungshemmenden Einflusses der Elektrolyten, besonders des Natrium citricum, fiel es uns auf, daß verschiedene Blutarten nicht gleichmäßig gehemmt werden: Die Senkung des schnell sedimentierenden Blutes wird stark gehemmt, die des langsam sedimentierenden schwächer; das Blut der Frucht wird nur sehr wenig in seiner Senkungsgeschwindigkeit gehemmt.

Protokoll 4.

Nach 60 Minuten:

**A.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1,8 Plasma I<br>0,2 Blutkörp. I | 1,8 Plasma II<br>0,2 Blutkörp. II | 1,6 Plasma I<br>0,2 Natr. citr.<br>0,2 Blutkörp. I | 1,6 Plasma II<br>0,2 Natr. citr.<br>0,2 Blutkörp. II |
| 13 mm | 54 mm | 11 mm | 30 mm |

I = Mongolismus. II = Diabetes mellitus.

**B.**

| | |
|---|---|
| 1,8 Plasma P<br>0,2 Blutkörp. P | 1,5 Plasma P<br>0,3 Natr. citr. |
| 70 mm | 44 mm |

P = Blut eines tuberkulösen 4 jährigen Kindes.

| | |
|---|---|
| C. 1,8 Plasma I<br>0,2 Blutkörp. I | 1,5 Plasma I<br>0,3 Natr. citr.<br>0,2 Blutkörp. I |
| 3 mm | 3 mm |

I = Frucht.

Der senkungshemmende Einfluß der Natrium-citricum-Lösung kann sowohl indirekt durch Beeinflussung des Plasmas oder Serums oder direkt durch Beeinflussung der Blutkörperchen selbst bedingt sein.

Um die verschiedenen Eigenschaften der Blutkörperchen unabhängig vom Plasma zu untersuchen, bemühten wir uns, als Medium anstatt Plasma eine 6%ige Gummiarabikum-Ringerlösung mit $P_H$ 7,6 zu benutzen. Diese Lösung ist mit Plasma isoviskös und nach den Untersuchungen des Med. Research Council und *Küstner* der beste Blutersatz zur intravenösen Injektion in den Fällen von Anämie, Shock. Wenn wir zu der 6%igen Gummiarabikumlösung Blutkörperchen zusetzen, senken sie sich mit einer großen Geschwindigkeit. Es entstehen dabei kleine Klümpchen, welche an die Hämagglutination erinnern, ohne jedoch gänzlich zu verklumpen. Es zeigte sich, daß die im *eigenen Plasma schnell fallenden Blutkörperchen manchmal in den Gummilösungen langsamer fallen als die im Plasma sich langsamer senkenden.*

Da wir mit gut in Natrium citricum und Ringer gewaschenen Blutkörperchen arbeiteten, so kann man dieses Phänomen einzig durch die verschiedenartigen Eigenschaften der Blutkörperchen selbst erklären. Eine solche Umkehrung in der Senkungsgeschwindigkeit in der Gummilösung ist jedoch nicht regelmäßig zu beobachten. In den Gummiarabikumversuchen konstatierten wir, daß das Natrium citricum eine ganz verschiedene Wirkung auf die langsam und schnell fallenden Blutkörperchen ausüben kann.

Protokoll 5.

| Nach 60 Min.: | Nach 10 Min.: | Nach 10 Min.: |
|---|---|---|
| 1,8 Plasma I<br>0,2 Blutkörp. I | 0,6 Gummi arabic.<br>0,3 Blutkörp. I | 0,45 Gummi arabic.<br>0,15 Natr. citr.<br>0,3 Blutkörp. I |
| 13 mm | 36 mm | 37 mm |

| Nach 60 Min.: | Nach 10 Min.: | Nach 10 Min.: |
|---|---|---|
| 1,8 Plasma II | 0,6 Gummi arabic. | 0,6 Gummi arabic. |
| 0,2 Blutkörp. II | 0,3 Blutkörp. II | 0,15 Natr. citr. |
| | | 0,3 Blutkörp. II |
| 54 mm | 35 mm | 25 mm |

I = Ulcus ventriculi. II = Carcinoma oesophagi.

Wir sehen, daß die Blutsenkung (Agglomeration) bei beiden Blutarten in diesem Falle die gleiche ist. Doch werden die schnell sich im eigenen Plasma senkenden durch Natrium citricum stärker gehemmt.

Außer Natrium citricum fanden wir in den Gummiversuchen, daß auch das Blutserum und die hypertonische Kochsalzlösung hemmende Eigenschaften besitzen.

Protokoll 6.

Nach 10 Minuten:

| | | |
|---|---|---|
| 0,6 Gummi arabic. | 0,4 Gummi arabic. | 0,4 Gummi arabic. |
| 0,25 Blutkörp. I | 0,2 Serum I | 0,2 Ringer |
| | 0,25 Blutkörp. I | 0,25 Blutkörp. I |
| 50 mm | 20 mm | 30 mm |

Nach 30 Minuten:

| | |
|---|---|
| 0,6 Gummi arabic. | 0,4 Gummi arabic. |
| 0,2 Blutkörp. II | 0,2 NaCl 5 % |
| 33 mm | 0,2 Blutkörp. II |
| | 1 mm |

I = normaler Säugling. II = Carcinoma oesophagi.

Wir dachten zuerst, daß die Elektrolyten auf Umwegen der Stabilisierung der Globuline wirken, und das ist wohl teilweise der Fall. Doch zeigen die Versuche, daß außerdem die Erythrozyten in ihrer Suspensionsstabilität auch unabhängig von den Plasmakolloiden durch Serum- oder Elektrolytenzusatz beeinflußt werden können. Ebenfalls fand *Popowski* in noch nicht publizierten Untersuchungen in unserer Klinik, daß die langsam sedimentierenden Blutkörperchen in Natrium citricum schneller fallen als die schnell sedimentierenden.

Für die Anschauung, daß das Senkungsphänomen nicht nur von dem flüssigen Anteil des Blutes abhängt, sondern auch eine Funktion der Blutkörperchen selbst darstellt, spricht fol-

gender Austauschversuch mit gewaschenen Blutkörperchen (die Blutkörperchen wurden innerhalb der gleichen serologischen Gruppe ausgetauscht).

Protokoll 7.

Nach 60 Minuten:

| 1,8 Plasma I<br>0,2 Blutkörp. I | 1,8 Plasma II<br>0,2 Blutkörp. I | 1,8 Plasma II<br>0,2 Blutkörp. II | 1,8 Plasma I<br>0,2 Blutkörp. II |
|---|---|---|---|
| 40 mm | 21 mm | 3 mm | 10 mm |

I = Pneumonia cruposa. II = normales Kind.

Das Protokoll beweist, daß die schnellsedimentierenden Blutkörperchen (des Falles I), die zuerst in Natrium-citricum-dann in Ringerlösung gewaschen und möglichst plasmafrei waren, viel schneller im normalen Plasma (Fall II) fallen als die dazugehörigen langsam sedimentierenden. In dem beschleunigenden Plasma (des Falles I) senken sich die langsam sedimentierenden Blutkörperchen viel langsamer als die eigenen dazugehörigen schnell sedimentierenden. Man sieht daraus, *daß die kolloidchemischen Veränderungen des kranken Organismus sich nicht nur in den Körpersäften, sondern auch in den Blutzellen abspielen.* In dem oben zitierten Buch von *Fahraeus* (Seite 114) finden wir Austauschversuche, die auf ähnliche Verhältnisse hinweisen. Leider spricht Verfasser nur von der Isohämolyse ohne die Isoagglutination zu berücksichtigen, die viel häufiger ist und, wie wir es zeigten, die Versuchsergebnisse ganz anders gestaltet.

Die klinischen Untersuchungen erstrecken sich auf 34 Fälle, hauptsächlich Kinder (32) in verschiedenem Alter. Bei den Kindern mit offener Fontanelle wurde das Blut mittels der Toblerschen Methode aus dem Sinus longituginalis entnommen.

In den Tuberkulosefällen sowohl wie bei den fieberhaften Zuständen konnten wir das bekannte Phänomen der beschleunigten Blutkörperchensenkung bestätigen. Außerdem erhielten wir eine sehr schnelle Sedimentierung in einem Fall von Jaksch-Hayemscher Anämie, Diabetes mellitus, Dekomposition, Bronchiektasie, Poncetscher Gelenkerkrankung.

Unser Protokoll unterscheidet sich insofern von den anderen bis jetzt publizierten, daß das Verhältnis des Plasmas zu den roten Blutkörperchen und die Plasmaverdünnung durch

Protokoll 8.

| Fall | Alter | Diagnose | Senkungsgeschwindigkeit nach 60 Minuten in mm |
|---|---|---|---|
| 1. | 2 Monate | Angeborener Herzfehler (Transposition der Gefäße) | 20 |
| 2. | 9 „ | Meningitis Tbc. | 42 |
| 3. | 6 „ | Dystrophia dyspeptica | 20 |
| 4. | 6 „ | Decompositio mit toxischem Einschlag (Temp. 38,7) | 80 |
| 5. | 10 Jahre | Rheumatism. articul. subacut. (Temp. 38) | 82 |
| 6. | 6 „ | Emphyema pleurae (Temp. 38) | 82 |
| 7. | 16 Monate | Mongoloide Idioti | 13 |
| 8. | 13 Jahre | Diabetes mellitus | 54 |
| 9. | 2 Monate | Erythrodermia desquamativa | 12 |
| 10. | 8 „ | Normaler Säugling | 15 |
| 11. | 1½ Jahre | Rachitis | 11 |
| 12. | 14 Monate | Normales Kind | 6 |
| 13. | 9 „ | Anaemia splenico Jacksch-Hayem | 55 |
| 14. | 2 Jahre | Tbc. gland. bronch. (fieberfrei) | 30 |
| 15. | 1½ „ | Meningismus | 10 |
| 16. | 3½ „ | Pneumonia cruposa | 40 |
| 17. | 8 „ | Tbc. gland. bronch. (status subfebrilis) | 30 |
| 18. | 8 „ | Tbc. pulmonum II St. | 30 |
| 19. | 7 „ | Tbc. gland. bronch. (fieberfrei) | 24 |
| 20. | 11 „ | Bronchitis susp. Adhaesio Pleurae | 20 |
| 21. | 11 „ | Tbc. pulmonum II St. (Status subfebrilis) | 21 |
| 22. | 9 „ | Status subfebrilis pirquet | 10 |
| 23. | 11 „ | Bronchitis chronica Bronchiektasis | 60 |
| 24. | 11 „ | Tbc. gland. bronch. | 27 |
| 25. | 5 „ | Rheumat. artic. Poncet (Temp. 38) | 78 |

Natrium citricum überall konstant ist. Die Zahlen haben somit einen großen Vergleichswert. Sie zeigen, daß wirklich die Krankheiten mit Globulinvermehrung und Labilitätserhöhung eine vermehrte Senkungsgeschwindigkeit aufweisen. Es ist zu erwarten, daß Stoffwechselstörungen des Kindesalters die Senkungsgeschwindigkeit beeinflussen werden, wobei die Konzentration der Elektrolyten im Blute von Bedeutung sein kann. Die von uns angegebene Methodik wird einen Vergleich mit den bis jetzt gefundenen Zahlen ermöglichen.

*Zusammenfassung:*

I. Bei der Methodik der Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen müssen zwei Momente berücksichtigt werden: a) das quantitative Verhältnis der Blutkörperchen zum Plasma, b) die relative Quantität der zugesetzten Elektrolyte (Natrium citricum oder Oxalicum), die auf das Plasma und nicht auf das Gesamtblut umgerechnet werden müssen.

Diese zwei Momente berücksichtigend, werden technische, im Text erläuterte Änderungen vorgeschlagen.

II. Vergleichsversuche mit dem Blute der Kreißenden und der Frucht zeigen eine etwa sechsmal langsamere Sedimentierung bei der Frucht, welche bei unserer Versuchsanordnung nicht auf Hyperglobulie beruht.

III. Das Plasma und das Serum mancher langsam sedimentierenden, namentlich fötalen Blutarten übt beim Zusatz zu dem schnell sedimentierenden Blute eine hemmende Wirkung aus.

Die Differenz zwischen der Senkung des fötalen und mütterlichen Blutes ist demnach ein komplexer Vorgang, beruhend auf 1. senkungsbeschleunigenden Faktoren des mütterlichen Blutes, 2. senkungshemmenden des kindlichen Blutes, 3. bei der früher üblichen Technik auch auf der Hyperglobulie des fötalen Blutes.

Ob diese hemmende Eigenschaft des fötalen Blutes von bestimmten Körpern („Suspensinen") abhängt oder lediglich durch das gegenseitige Verhältnis der Bluteiweißarten hervorgerufen wird, kann einstweilen nicht entschieden werden.

IV. Mehrere Versuche weisen darauf hin, daß die Blutkörperchen an und für sich, unabhängig vom Plasma, verschiedene Senkungsgeschwindigkeit besitzen:

a) In der isoviskösen Gummiarabikumlösung weisen verschiedene Blutkörperchen Unterschiede in der Sedimentierung auf. Die im Plasma sich schnell senkenden Blutkörperchen agglomerieren manchmal im Gumiarabikum viel langsamer als die langsam sedimentierenden und umgekehrt.

b) Natrium-citricum-Zusatz beeinflußt in ungleicher Weise verschiedene Blutsorten. Dieses Phänomen hat besonders bei der jetzigen Versuchsanordnung, welche Natrium citricum benutzt, eine große praktische Bedeutung, da der Zusatz von

Natrium citricum die Unterschiede in der Senkungsgeschwindigkeit zu verwischen droht.

c) Austauschversuche mit den in Natrium citricum und Ringerscher Lösung gewaschenen Blutkörperchen zeigen, daß die Senkungsgeschwindigkeit von den Eigenschaften der Blutkörperchen selbst abhängen kann. Offenbar spielen sich die kolloidchemischen Veränderungen in krankhaften Zuständen nicht nur in den Körpersäften, sondern auch in den Blutzellen ab.

V. Die Untersuchungsergebnisse am klinischen Material mittels unserer Technik zeigten schnelle Sedimentierung **besonders in den Tuberkulosefällen, in verschiedenen fieberhaften** Zuständen, in einem Falle von Diabetes mellitus, Jaksch-Hayemscher Anämie, Bronchiektasien, Poncetschem Gelenkrheumatismus, Dekomposition.

## *Literaturverzeichnis.*

*Abderhalden*, Pflügers Archiv f. ges. Phys. 193. — *Biernacki*, Ztschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 19. 1894. Wiener Klin. Wschr. 36. 37. 1894. Ztschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 23. 1879. Deutsche med. Wschr. Nr. 48, 53. 1897. Gazeta lekarska. Nr. 11. 1894. (Polnisch.) — *Boenninger* und *Hermann*, Klin. Wschr. Nr. 16. 1923. — *Caspari, Eliasberg, Fiegel*, Klin. Wschr. Nr. 9. 1923. — *Fahraues*, Biochem. Ztschr. 1918 und das grundlegende Buch: „The Suspension Stability of the blood". Stockholm 1921. (Dort auch ältere Literaturangabe.) — *György*, Münch. med. Wschr. Nr. 26. 1921. — *L. Hirszfeld*, Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. Nr. 41. 1917.

VIII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktor: Prof. *E. Feer*].)

# Über eigenartigen Verlauf maligner Lymphdrüsenerkrankungen bei intensiver Röntgenbestrahlung.

Von

Dr. O. CRAMER.

Die Entstehungsursachen der Leukämien und die Beziehungen zwischen den einzelnen Formen dieser Systemerkrankungen sind noch so dunkel, daß es sich wohl lohnt, über einen längeren Zeitraum beobachtete Fälle bekanntzugeben, besonders wenn dieselben einen atypischen Verlauf aufweisen, der ihre Einreihung unter die genauer abgegrenzten Krankheitsbilder nicht so ohne weiteres gestattet.

Wenn trotz den übrigen klinischen Symptomen uns das Blutbild im Stiche läßt, ist die richtige Diagnose oft sehr schwierig, wenn nicht unmöglich, was doch für unser Handeln sowohl gegenüber dem Patienten als seiner Umgebung von Wichtigkeit ist. Die uns zu Gebote stehenden Mittel bei den erwähnten Erkrankungen sind nicht zahlreich und kaum von durchschlagendem Erfolge, sie können aber, mindestens für eine gewisse Spanne Zeit, dem Kranken eine solche Erleichterung bringen, die sogar eine Heilung vortäuschen kann. Unter diesen Mitteln stehen die Röntgenbestrahlungen an erster Stelle, wenn auch sie wohl zu bessern vermögen, nicht zu heilen (*Waltershöfer*).

Aber gerade in der Anwendung derselben hat sich in der letzten Zeit ein Umschwung eingestellt, da man, durch die Erfahrung gewitzigt, einsehen lernte, wie schädlich oft zu intensive Bestrahlung, trotz augenblicklichem Erfolge, sein kann.

So hat besonders *Parrisius* vor Überdosierung bei Bestrahlung von myelogener Leukämie gewarnt, und es gibt zu denken, wenn *Rosenthal* bei Behandlung der Leukämie mit Tiefen-

bestrahlung unter 11 Fällen 3 mal Exitus im Anschluß an dieselbe beobachtete.

Im folgenden sei das Wesentlichste aus den Krankengeschichten von zwei Fällen, die im Kinderspital Zürich zur Beobachtung kamen, mitgeteilt:

1. Fall. B. Albert, geboren 14. 6. 1912, kommt am 14. 2. 1920 in poliklinische Behandlung. In der Familienanamnese nichts Besonderes. Es ist das dritte Kind, wurde 7 Monate gestillt und litt nie an Verdauungsstörungen; von früheren Krankheiten sind Masern, Keuchhusten und Grippe zu erwähnen. Der Knabe leide viel an Katarrhen der oberen Luftwege, schlafe mit offenem Munde und schwitze sehr viel. Er ist im Juli 1919 von der Mutter aus Deutschland in die Schweiz gebracht worden, und damals schon wurde *eine Drüsenschwellung am Halse* bemerkt, welche seither, trotz Lebertran und Öleinreibungen, an Größe zugenommen habe. In der Poliklinik wird *unterhalb dem rechten Ohre und hinter demselben eine taubeneigroße, knorpelharte, im hinteren Teil mit der Haut verwachsene Drüsengeschwulst festgestellt. Die Geschwulst ist nach allen Seiten scharf abgegrenzt.* Nach unten schließen sich an dieselbe eine ganze Gruppe bis bohnengroße Drüsen an, die den Supraklavikularraum ausfüllen und noch ziemlich stark vorwölben. Übrige Drüsen nicht besonders vergrößert. Die Haut selbst ist intakt, und es kann nirgends Fluktuation nachgewiesen werden. Der Knabe ist kräftig gebaut und in gutem Ernährungszustande, sieht gesund aus, wenn auch etwas blaß. Lungen und Herz ohne Befund. Über dem Sternum und im ersten I. R. rechts und links davon Perkussionsschall etwas gedämpft. Leber und Milz nicht vergrößert. Pirquet-, Phymatin- und Wassermannreaktion negativ. Nervensystem o. B.

Blut: 4610000 Rote, 11400 Leukozyten. Neutroph. 71,5%, Lymphoz. 17%, Eos. 3,75%, Monoz. 7,75%. Reichlich Blutplättchen. H. S. 65%.

Am 20. 2. 1920 Aufnahme in das Kinderspital.

23. 2. Leukozyten 9500, Neutroph. $63\frac{1}{3}$%, Lymphoz. $23\frac{1}{3}$% (davon große $10\frac{2}{3}$%), Eos. 6%, Monoz. $5\frac{2}{3}$%, Mastz. $\frac{1}{3}$%, Rieder $\frac{1}{3}$%, Plasmaz. 1%. Schlaf und Appetit gut. Am 27. 2. wird *eine Probeexzision vorgenommen, und der pathologisch-anatomische Befund lautet auf sarkomatöse Infiltration des untersuchten Gewebes.*

15. 3. Leukozyten 7750. Neutroph. $53\frac{3}{4}$%, Lymphoz. $30\frac{3}{4}$%, Eos. 8%, Monoz. $5\frac{1}{2}$%, Mastz. $1\frac{1}{4}$%, Plasmaz. $\frac{3}{4}$%.

17. 3. *Röntgenbestrahlung des Tumors von drei Stellen aus, im ganzen 52 X durch 4 mm Aluminium in einer Sitzung.* (Dermatolog. Klinik.)

Am 18. 3. 16 Stunden nach der Bestrahlung: Leukozyten 14500. Neutroph. $89\frac{2}{3}$%, Lymphoz. 6%, Eos. $\frac{2}{3}$%, Monoz. 3%, Mastz. —, Myelozyten $\frac{2}{3}$%.

20. 3. Leukozyten 5700. Neutroph. 54%, Lymphoz. $25\frac{1}{3}$%, Eos. $12\frac{2}{3}$%, Monoz. 7%, Mastz. 1%.

22. 3. Leukozyten 3400. Neutroph. 46%, Lymphoz. $33\frac{1}{3}$%, Eos. $13\frac{2}{3}$%, Monoz. 5%, Plasmaz. $\frac{1}{3}$%, Mastz. $\frac{2}{3}$%, Türk. $\frac{2}{3}$%, Myeloz. $\frac{1}{3}$%.

29. 3. Leukozyten 5900. Neutroph. 56%, Lymphoz. 23%, Eos. $13\frac{1}{3}$%, Monoz. $6\frac{2}{3}$%, Plasmaz. $\frac{2}{3}$%, Mastz. $\frac{1}{3}$%.

Der Knabe wird am 1. April gebessert entlassen und soll Mitte April nochmals bestrahlt werden. *Der Tumor ist nur noch kirschgroß.*

Am 12. 11. 1920 wird der Knabe nach kurzer poliklinischer Beobachtung wieder aufgenommen. Nach der Entlassung sei er *noch dreimal* in der dermatologischen Klinik *bestrahlt worden (am 26. 4. 14 X durch 4 mm Al., am 16. 9. 24 X durch 4 mm Al., und am 22. 9. 18 X durch 2 mm Al.)* und habe sich anfangs wohl gefühlt. Im August sei ein *eitriges Geschwür an der operierten und bestrahlten Stelle aufgetreten*, und in den letzten 3 Monaten sei es der Mutter aufgefallen, wie der Knabe über *schnelle Ermüdung* klage und sich gern tagsüber etwas niederlege, ohne aber zu schlafen. Vor ca. 1 Monat *Auftreten von Gliederschmerzen, besonders über den Schienbeinen und in den Händen, ferner an der Wirbelsäule.* Mit der Zeit habe sich der Knabe nur sehr vorsichtig bewegt und habe jede mögliche Erschütterung des Körpers vermieden. In den letzten 10 Tagen intensivere Schmerzen im Rücken und oberer Bauchgegend, besonders nachts, so daß der Knabe aus dem Bette genommen werden mußte und den Rest der Nacht sitzend verbrachte.

Bei der Aufnahme fällt er durch seine leicht nach vorn gebeugte, steife Haltung und seinen steifen Gang auf, macht aber keinen kranken Eindruck und ist in gutem Ernährungszustande. Starke Pigmentierung, besonders des Halses rechts und des Bauches sowie der unteren Thoraxpartien. Mikropolyadenie. *Über dem rechten Scheitelbein ist eine kleinnußgroße, flache, harte Vorwölbung zu fühlen, welche dem Schädelknochen angehört. An der oberen Begrenzung der linken Orbita spürt man ein linsengroßes, hartes Gebilde,* welches dem Knochen aufzusitzen scheint. Die linke Lidspalte ist enger als die rechte. Die Pupillen sind gleich und reagieren prompt. Der Kopf ist etwas nach hinten gebeugt, und es besteht mäßige Nackenstarre, deren Überwindung dem Kranken Schmerzen verursacht. Patellarreflexe gesteigert, beiderseits positiver Kernig und Babinski, rechts stärker. *Die Wirbelsäule ist auf Beklopfen im Gebiet des 4. bis 9. Brustwirbels empfindlich, am stärksten im Bereiche des 6. Brustwirbels.* Eine streifenförmige, hyperästhetische Zone reicht ungefähr von der Höhe der Mammillae bis etwas unterhalb des proc. xyphoides. Eine etwas breitere, nicht so ausgesprochene Zone auch am Rücken. Leber und Milz nicht vergrößert.

15. 11. Leukozyten 7800. Neutroph. 63%, Lymphoz. 22%, Eos. 5½% Eomyeloz. 1½%, Myeloz. 2½%, Metamyeloz. 2½%, Monoz. 3%. Blutplättchen eher spärlich. Viele große und einige Riesenformen.

25. 11. *Die Wirbelsäule wird im Gebiete des 1. bis 9. Brustwirbels in zwei Hälften mit je 1 Sabourand (10 X) durch 3 mm Aluminium mit Röntgen bestrahlt.*

3 Stunden nach der Bestrahlung: Leukoz. 4000. Neutroph. 54%, Lymphoz. 35%, Monoz. 3%, Eos. —, Myeloz. 5%, Metamyeloz. 3%. Seit der Bestrahlung werden heftige Schmerzen im Bauch und in den Beinen angegeben. Der Bauch ist groß und ziemlich gespannt, auch sind die Reflexe nicht deutlich auslösbar. *Der linke Fuß ist namentlich auf der Innenseite* etwas geschwollen.

27. 11. Der linke Fuß ist abgeschwollen, dagegen ist eine *Schwellung am rechten aufgetreten.* Der Knabe ist matt und schläft wenig.

29. 11. Schläft wieder gut. Leukozyten 2300. Neutroph. 55%, Lymphozyten 39%, Monoz. 2%, Eos. —, Myeloz. 4%. Patellarreflexe wieder lebhaft.

8. 12. Leukozyten 2800. Neutroph. 47%, Lymphoz. 50%, Monoz. 1%, Eos. 2%.

14. 12. Der Knabe klagt über Schmerzen im linken Bein und Arm. Letzterer wird im Ellenbogen leicht gebeugt gehalten und spontan nicht bewegt. *Das Ellenbogengelenk ist geschwollen und sehr druckempfindlich.* Der Versuch, es zu bewegen, ruft heftige Schmerzen hervor.

In der Folgezeit geht die Schwellung und Schmerzhaftigkeit wieder zurück, und im Röntgenbild kann kein abnormer Befund erhoben werden. Die linke Lidspalte wird enger und das Geschwülstchen des Orbitalrandes deutlich größer.

Am 25. 12. treten *heftige Schmerzen mit Schwellung im rechten Ellenbogen auf;* auch hier kein Röntgenbefund, und sowohl Schwellung wie Schmerzen nehmen langsam in der Folgezeit ab.

Mitte Januar ist weder Milz noch Leber fühlbar, dagegen nimmt die Geschwulst am Kopfe und an der linken Orbita an Größe zu.

Blutbild: 62% Hämoglobin. Rote 3336000. Leukozyten 2600. Neutrophyten 30%, Lymphoz. 62% (davon 26% große), Monoz. 3%, Eos. 5%.

Es treten ohne sichtbare Veränderungen starke Schmerzen im rechten Kniegelenke und im Bauche auf und später ein zweifrankenstückgroßer *Tumor am linken Parietale* in der Höhe des äußeren Augenwinkels und erbsengroße Knötchen oberhalb des rechten Orbitalrandes. Der Allgemeinzustand ist dagegen gut.

Anfang Februar wird die Leber deutlich und rasch größer, erreicht Nabelhöhe, und es tritt vorübergehend leichter Ikterus auf. Eine *kleine Unterkieferdrüse wird exzidiert,* und die pathologisch-anatomische *Diagnose lautet wieder auf Lymphosarkom.* In der zweiten Hälfte Februar tritt eine rechtsseitige Pleuritis auf. In dieser Zeit fällt die starke Pigmentierung des ganzen Körpers auf und die Vergrößerung der Cubital- und Inguinaldrüsen.

Anfang März. Leukoz. 3320. Neutroph. 58%, Lymphoz. 35,5%, Monozyten 1,5%, Eos. 1,5%, Myeloz. 3,5%, Hämogl. 40%. Rote 2320000.

Die Leber nimmt noch an Größe zu und reicht bis 2 Querfinger unterhalb des Nabels. Auch die Milz wird fühlbar und ist hart. Am Kinn tritt eine Impetigopustel auf.

10. 3. Leukoz. 3900. Neutroph. 29%, Lymphoz. 68%, Monoz. —, Eos. 1%, Myeloz. 2%.

12. 3. *Beide Epicondyli humeri, besonders rechts, sind tumorähnlich verdickt und leicht empfindlich;* die Haut ist darüber gelblich-bläulich verfärbt. Im temporalen Teile des rechten Auges ausgedehnte konjunktivale Blutung, kleinere auch links. Patient schwitzt viel und schläft bedeutend schlechter. In den folgenden Tagen treten *Schwellungen auf der Brust und in der linken Gesichtshälfte sowie an der linken Halsseite auf,* die gegen Berührung außerordentlich empfindlich sind.

15. 3. Leukoz. 16200, Neutroph. 4⅓%, Lymphoz., kleine 2⅓%, große unreife 92⅓%, Monoz. ⅔%, Eos. ⅓%, Myeloz. —, Anisozytose, spärliche Polychromasie, ein kernhaltiger Erythrozyt; sehr spärliche Blutplättchen, zum Teil sehr groß. Die großen Lymphozyten haben fast alle Nukleolen, einen sehr schmalen Protoplasmasaum und hellen, lockeren Kern.

Die Schwellung im Gesicht tritt auch rechts auf. Der Allgemeinzustand wird schlechter, die Atmung angestrengt und vertieft. Kurz vor dem Tode gehen Drüsen und Leber sowie die Schwellungen stark zurück. Im Blute Leukoz. 4150, Neutroph. 16%, Lymphoz., große 13%, kleine 67%, Monoz.

3%, Eos. 0,5%, Myeloz. 0,5%. Zahlreiche Leukozyten mit Streptokokken beladen, die als freie Haufen auch im Blute zu finden sind. Tod am 18. März 1921.

Die Autopsie ergibt: *Leukaemia lymphatica mit lymphatischer Infiltration von Rachen, Trachea, Leber, Milz, Nieren, Lymphdrüsen; Bronchopneumonie. Fettnekrose des Herzens und der Nieren. Lymphatische Infiltrationen in der Haut. In den Ausstrichen des Knochenmarkes nur Lymphozyten und Erythrozyten, keine myeloischen Elemente, massenhaft Streptokokken.*

*2. Fall.* K., Bertha, geboren 13. Juli 1911 wird am 31. 10. 1921 in das Kinderspital aufgenommen. Der Vater litt früher an Knochentuberkulose; dessen Mutter stirbt im November 1921 an perniziöser Anämie. Bertha, das erste von zwei Kindern, mußte wegen Nierenentzündung der Mutter mit der Zange im 8. Monat entbunden werden. Wurde künstlich ernährt, litt viel an Magenstörungen und konnte erst mit 3 Jahren laufen. Machte Keuchhusten, Grippe und Lungenentzündung durch. *Seit 14 Tagen klagte das Mädchen über Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Stechen in der linken Seite.* Es trat dann Atemnot beim Gehen auf, und die Mutter bemerkte blaue Streifen am Halse, die besonders am Morgen deutlich wurden, wobei das Gesicht gedunsen erschien. Es trat Husten auf, weshalb die Mutter ärztlichen Rat aufsuchte.

Bei der Aufnahme wird besonders das *gedunsene, leicht zyanotische Gesicht* vermerkt und *stark erweiterte und geschlängelte Venen am Halse* (Umfang 34,5 cm) *und an den obersten Brustteilen.* Von den Drüsen sind die Submaxillaren eben zu fühlen, die übrigen nicht vergrößert; beide Lappen der Schilddrüse dagegen kleinfaustgroß. Die linke Thoraxhälfte ist sichtbar größer und nimmt an der Atmung nicht teil. Das Atmungsgeräusch und der Stimmfremitus sind vorn aufgehoben, hinten unten ist Kompressionsatmen zu hören. Die Herztöne sind normal, doch reicht die rechte Herzgrenze bis 1,5 cm rechts vom Sternalrande. *Auf dem Röntgenbilde weist die linke Lunge bis zur 2. Rippe einen dichten Schatten auf, das Herz ist nicht zu differenzieren,* dagegen ist der untere Komplementärraum etwas heller, ebenso die Spitze. *Gegen rechts ein großer, vom oberen Mediastinum ausgehender scharf und konvex abgegrenzter Tumor, der dem stark nach rechts verschobenen rechten Herzrand aufsitzt und sich als fingerdicker Schatten über die Hilusgegend bis in den Unterlappen fortsetzt.* Die Probepunktion ergibt blutig-seröse Flüssigkeit vom spez. Gewicht 1020. Eiweiß über 12‰. Massenhaft Erythrozyten und viele große, teilweise verfettete Zellen mit großen vakuolenreichen Zellkernen. Die Leber ist nicht vergrößert, die Milz gerade fühlbar. Blutbild: 75% Hämoglobin. Rote 5,04 Mill. Leukozyten: 5500. Neutroph. 76%, Lymphoz. 18%, Mononukl. 6. Eos.: —. Mastz.: —.

Bei der Pleurapunktion gewinnt man kaum 50 ccm Flüssigkeit, und der damit angestellte Tierversuch ist für Tbc. negativ. *Man diagnostiziert ein Lymphogranulom des Mediastinums.*

10. 11. *Röntgenbestrahlung: 1 Feld linke Brust vorn: 16 x durch 0,5 mm Zink + 1 mm Aluminiumfilter, 2½ Milliampere.*

Am folgenden Tage sehr schlechter Allgemeinzustand, Brechen und Kollaps, mit kleinem Puls (140—160), Leukozyten, morgens 7600, abends 9200, Neutroph. 82⅔%, Lymphoz. 13⅔%, Monoz. 3⅔%, Eos. —, Basoph. —.

12. 11. Hat sich etwas erholt. Leukoz. 11500, Neutroph. 89%, Lymphoz. 6,5%, Monoz. 4%, Basoph. 0,5%, Eos. —.

14. 11. Vorn ist die Herzdämpfung wieder abgrenzbar, die linke parasternale massive Dämpfung ist fast ganz verschwunden. Hinten ist der Befund dagegen unverändert. Auf dem Röntgenbilde erscheint der obere, mediane Schatten schmäler, besonders gegen die rechte Seite hin, während der Schatten im linken Unterlappen immer noch massiv ist. Leukoz. 7200.

22. 11. Schrumpfung der linken Seite hinten deutlich. Atmungsgeräusch und Perkussionsschall links hinten unten noch deutlich abgeschwächt. *Auf dem Röntgenbilde ist der Schatten über der linken Thoraxhälfte bis auf kleine Reste vollständig verschwunden, der Mittelschatten über dem Herzen immer noch recht breit.* Das Mädchen erkrankt nun an Nasendiphtherie, und es stellt sich in der Zwischenzeit der gleiche Lungenbefund wie beim Eintritt wieder her.

12. 12. *Röntgenbestrahlung in gleicher Dosis wie das erste Mal*, starke Störung des Allgemeinbefindens.

Der Lungenbefund geht wieder zurück, *die Dämpfung über der linken Lunge verschwindet bis auf kleine Reste;* doch treten vorübergehende Schwellungen im Gesicht auf.

6. 1. 22. Blutige Borken an Mund und Nase und Nasenbluten. 3 Tage nachher sind die Lippen stark blutig, und *auf der linken Wangenschleimhaut wird ein nekrotischer, mit Blut bedeckter Fetzen festgestellt.* Die Milz ist 3 cm unter dem Rippenbogen fühlbar. Es treten dann *multiple Hautblutungen am Abdomen* auf, und das Mädchen fiebert. Während die linke Lungendämpfung verschwindet, werden am 11. Januar überall erbsen- bis haselnußgroße Lymphdrüsen nachgewiesen. Auch die Leber ist nun vergrößert. Doch sind keine Tumoren, weder am Schädel noch an den Orbitae zu fühlen. Das Mädchen ist stark abgemagert, wachsgelb, hat vorgetriebene Bulbi und erbricht bluthaltige Massen. Die nekrotische Stelle der Wangenschleimhaut nimmt an Umfang zu. *Im Stuhl und Urin ist Blut.*

12. 1. Blutbild. Hb. 38%, Rote 2597000 Leukoz. 16300, Neutroph. $9\frac{2}{3}$%, Lymphoz., kleine $84\frac{1}{3}$%, große $5\frac{2}{3}$%, Monoz. $\frac{1}{3}$%. Auf 300 Leukozyten 3 Normoblasten. Sehr spärliche Blutplättchen. Bis zum Tode, der am 16. 1. abends eintritt, nehmen Leber und Milz an Umfang rasch ab; ebenso die Drüsen. Dagegen treten reichlich Blutungen auf.

Die Sektion ergibt: *lymphatische Leukämie, leukämische Infiltration der Thymus*, Blutungen der Haut, der Dura- und Piamater, des Peritoneums, der Pleura, des Perikards und der Nieren. *Leukämische Hyperplasie der Nieren*, hämorrhagische Pyelitis, ulzeröse Stomatitis. Kleiner tuberkulöser Herd im linken Unterlappen. *Auf den Bouillonkulturen aus dem Blute der rechten Herzkamer wachsen massenhaft Streptokokken.*

Wenn wir den ersten Fall einer näheren Prüfung unterziehen, so fällt uns vor allem der Zustand des Kranken bei seinem ersten Aufenthalte im Spital auf. Außer der taubeneigroßen, knorpelharten Geschwulst rechts am Halse läßt nichts auf eine schwerere Erkrankung schließen. Im Blutbilde ist wohl eine Anämie leichten Grades und eine mäßige Vermehrung der Leukozyten mit Überwiegen der Neutrophilen nachweisbar, doch können wir daraus keine sicheren Schlüsse

ziehen. Nur die Probeexzision erlaubt uns, die Erkrankung als Lymphosarkom anzusprechen. Es wird deshalb die Geschwulst bestrahlt, und zwar recht intensiv, was nach anfänglicher leichter Steigerung der Leukozyten eine starke Verminderung derselben zur Folge hat. Die Drüsenschwellung geht zurück, und der Knabe fühlt sich in der nächsten Zeit, auch nach einer zweiten, etwas weniger intensiven Bestrahlung recht munter. Erst wenige Monate später tritt eine Veränderung in seinem Zustande auf, die auch durch Bestrahlung nicht beeinflußbar ist und ihn zum zweiten Male in das Spital bringt, wo er unter den Erscheinungen einer langsam sich entwickelnden lymphatischen Leukämie dahinsiecht.

Auffallend sind vorerst die geringen Leukozytenwerte, das starke Überwiegen der Neutrophilen über die Lymphozyten; außerdem die seltener vorkommenden Gelenkschwellungen, während die übrigen klinischen Erscheinungen eher für lymphatische Leukämie sprechen. Das Blutbild ändert sich erst gegen das Ende, als die lymphatischen Wucherungen überhandnehmen. Immerhin ist bis kurz vor dem Tode die Gesamtzahl der Leukozyten eine erstaunlich kleine, und die Zunahme der Lymphozyten erfolgt auch erst wenige Tage vor dem Exitus. Die Sektion ergibt einwandfrei, daß es sich um eine lymphatische Leukämie handelt, die den Erscheinungen und dem Verlaufe nach als chronisch bezeichnet werden muß.

Der Streptokokkenbefund ist wohl dem außerordentlich geringen Widerstande, den Leukämiker Infektionen gegenüber bieten, zuzuschreiben, wenn wir nicht der Ansicht *Sternbergs* zuneigen wollen, der darin etwas Spezifisches sehen will.

Wie läßt sich aber die anfängliche Diagnose von Lymphosarkom mit dem späteren Bilde der lymphatischen Leukämie in Einklang bringen? Ist vielleicht ein Übergang der einen Lymphdrüsenaffektion in die andere möglich? Ich wage darüber kein Urteil abzugeben; *Naegeli* hält es für ausgeschlossen. Der lokale Befund, das negative Blutbild und nicht zuletzt die anfängliche gute Wirkung der Bestrahlung sind Tatsachen, die für Lymphosarkom sprechen. Und gerade bei dieser Erkrankung des lymphatischen Apparates werden maximale Röntgendosen empfohlen (*Parrisius*), im Gegensatze zu den anderen leukämischen Erkrankungen, wo davor gewarnt wird.

Man könnte vielleicht annehmen, daß die Sarkomatose das Lymphdrüsensystem schon so geschädigt hat, daß durch die

mehrmaligen intensiven Bestrahlungen nun eine lymphatische Leukämie zum Ausbruch kam. Ich möchte in diesem Zusammenhange an die Tatsache erinnern, daß bei Berufsradiologen das Auftreten einer lymphatischen Leukämie auch beobachtet wurde, die man auf die chronische Röntgenschädigung des lymphatischen Apparates zurückführen muß.

Aus dem klinischen Bilde ist es jedenfalls nicht möglich, im Anfang eine lymphatische Leukämie festzustellen, und man muß auf die pathologisch-anatomische und mikroskopische Untersuchung abstellen. *Naegeli* hebt auch besonders das tumorartige Wachstum hervor, welches die Struktur der Lymphknoten völlig verwischt und so erheblich ist, daß der Anatom bei lymphatischer Leukämie von Lymphosarkom spricht.

Immerhin erscheint es merkwürdig, daß ein solch ausgesprochener Befund schon im Beginn der Erkrankung zu erheben wäre, wie dies bei unserem ersten Patienten der Fall ist. Viel wahrscheinlicher erscheint es mir, daß die Lymphosarkomatose im vorliegenden Falle als eine atypische Form der lymphatischen Leukämie aufzufassen ist, welche dann unter dem Einfluß der mehrmaligen intensiven Röntgenbestrahlung in das typische Bild der lymphatischen Leukämie übergeführt wurde.

Zu ähnlichen Überlegungen führt uns die Besprechung des zweiten Falles, der als Lymphogranulom des Mediastinums bestrahlt wird, und bei welchem sich im Anschluß daran eine akute lymphatische Leukämie entwickelt mit den für diese Erkrankung so eigentümlichen Blutungen und Nekrosen der Schleimhäute.

Auch hier ist das Blutbild, bis wenige Tage vor dem Tode, absolut nicht typisch und die anfängliche Diagnose sicher berechtigt, um so mehr, als die gute Wirkung der Röntgenbestrahlung bemerkenswert ist, da gerade das Verschwinden der Lymphome nach der Bestrahlung als charakteristisch für Granulomatosis bezeichnet wird (*Chaoul* und *Lange*). Sicher ist, daß in beiden Fällen nach der Bestrahlung eine rapide Verschlechterung eintrat, was doch wohl der Röntgenbehandlung (resp. der starken Dosierung) zur Last gelegt werden muß und eine Warnung ist, bei ähnlichen Erkrankungen nur sehr vorsichtig vorzugehen. —

## *Literaturverzeichnis.*

*W. Parrisius,* Warnung vor Überdosierung bei Bestrahlung von Fällen von myeloischer Leukämie. Strahlentherapie. Bd. XII. S. 234. 1921. — *E. Rosenthal,* Über die Behandlung der Leukämie mit Tiefenbestrahlung. Berl. klin. Wschr. 1917. Nr. 39. S. 937. — *Sternberg,* Prof. *C.*, Pathologische Anatomie der Myelosen und Lymphomatosen. Wien. klin. Wschr. 1921. Nr. 14. S. 158. — *Derselbe,* Über akute Leukämie. Wien. klin. Wschr. 1920. Nr. 26. S. 533. — *Parrisius, W.*, Die Röntgentiefentherapie in der inneren Medizin. Strahlentherapie. 1923. Bd. XIV. S. 860. — *H. Chaoul* und *Lange, K.*, Die Röntgenbestrahlung bei der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie. 1923. Bd. XV. S. 620. — *Naegeli,* Prof. *O.*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1923. IV. Aufl. — *Walterhöfer, G.*, Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie. Berl. klin. Wschr. 1920. Nr. 25. S. 589.

IX.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktor: Prof. *E. Feer*].)

# Die Reaktionsunfähigkeit der Scharlachhaut auf abgetötete Streptokokken.

(Ein klinisch brauchbares Symptom.)

Von

Dr. G. FANCONI,

Assistent an der Klinik.

In den „Comptes rendus de la soc. de biologie" des Jahres 1918 veröffentlichte *Levaditi* eine Reihe von Arbeiten über die kutane Empfindlichkeit von Verwundeten auf die intradermale Applikation abgetöteter Streptokokken. Er kommt zum Schluß, daß man vermittelst dieser Intradermoreaktion die Empfänglichkeit bzw. die Widerstandkraft eines Menschen gegenüber der Streptokokkeninfektion bestimmen kann. Eine starke Reaktion, bestehend in einer von einem roten Hof umgebenen Papel, zeigt an, daß der Organismus über starke und wirksame Abwehrkräfte verfügt, und umgekehrt. Jede Streptokokkeninfektion geht nun mit einer Abnahme der Intensität der Intradermoreaktion einher; bei der Streptokokkensepsis vollends bleibt sie ganz aus. *Levaditi* erklärt das Verhalten folgendermaßen: Durch die Streptokokkeninfektion werden die die Intradermoreaktion bedingenden Antikörper aus dem Blute bzw. aus dem Körper entfernt und wahrscheinlich im Kampfe mit den Streptokokken verbraucht. Langsam, im Verlauf der Genesung wird die Intradermoreaktion wieder stärker als Zeichen, daß der Organismus mehr Anti- (d. h. Immun)körper produziert, als verbraucht werden. In der Tat konnte ein Schüler Levaditis, *Le Fèvre de Arric*[1]), nachweisen, daß der opsonische Index für Streptokokken im Verlauf einer Streptokokkeninfektion allmählich anstieg. Levaditi faßt die Verhält-

[1]) Comptes rendus de la soc. de biol. 1918, Bd. 81.

nisse so zusammen: Die Streptokokkeninfektion macht zunächst den Körper empfindlicher für Streptokokken; erst allmählich stellt sich eine gewisse Immunität ein, deren Grad an der Stärke der Intradermoreaktion abgelesen werden kann. Ceteris paribus fällt die Reaktion um so stärker aus, je virulenter der dazu gebrauchte Streptokokkus war. Nichtpathogene, nichthämolytische Streptokokken sind ganz unwirksam.

Diese Arbeit von *Levaditi* veranlaßte uns, die Intradermo- bzw. Subepidermalreaktion mit abgetöteten, hochvirulenten Streptokokken an unseren Scharlachpatienten zu studieren. Trotz der kaum übersehbaren Literatur ist es bis heute nicht gelungen, die Ätiologie des Scharlachs aufzuklären. So viel ist sicher, daß der Streptokokkus eine Rolle spielt. Einige Autoren sehen in ihm den Erreger; die meisten sind der Meinung, daß er erst sekundär sich ansiedle, weil ihm der Scharlachprozeß einen sehr günstigen Boden schafft. Nun fragten wir uns: *Läßt sich vermittelst der oben erwähnten Levaditischen Vakzinereaktion eine Herabsetzung der Widerstandskraft des Scharlachkranken gegen den Streptokokkus nachweisen; und, wenn ja, kann man umgekehrt diese in einer negativen Streptoreaktion sich äußernde herabgesetzte Widerstandskraft zur Diagnose des Scharlachs verwerten?*

Bevor wir an diese Arbeit herangingen, durchmusterten wir die Literatur, ob nicht bereits ähnliche Versuche in gleicher oder anderer Absicht unternommen worden sind. *Gabritschewski*[1]) und seine Schüler[2]) vakzinierten zu therapeutischen Zwecken eine große Anzahl von Kindern mit abgetöteten, von Scharlachpatienten herrührenden Streptokokken, und zwar benützten sie eine ca. 100fach größere Dosis als wir. Sie beobachteten dabei, daß die lokale Reaktion bei Scharlachrekonvaleszenten und bei Revakzinierten viel schwächer ausfiel. In 10% der Fälle blieb sie überhaupt ganz aus. *Jochmann* und *Michaelis*[3]) wandten ebenfalls in therapeutischer Absicht die Streptokokkenvakzine an. Über die Art der Lokalreaktion fehlen leider irgendwelche Angaben. Hingegen konnten sie die Befunde von *Tunicliff* und *Blancs* bestätigen, daß beim Scharlach der Opsoningehalt des Serums gegenüber Streptokokken herabgesetzt

---

[1]) Berliner klin. Wschr. 1907, S. 556. Ztrbl. für Bakteriol. Bd. 41, S. 848.

[2]) *Zlatogeroff*, Ztrbl. für Bakteriol. Bd. 42. *Langovoy*, Ztrbl. für Bakt. Bd. 42.

[3]) Berliner klin. Wschr. 1910, S. 921.

ist, und daß er im Verlauf der Heilung wieder ansteigt (wohl nur zum Teil als Folge der Vakzination).

Auf die vielen anderen Arbeiten, welche unser Thema indirekt berühren, werden wir später zu sprechen kommen.

## *Methodik.*

Die Streptokokkenvakzine stellten wir uns folgendermaßen her: Die aus den Meningen eines an Streptokokkenmeningitis verstorbenen Masernkindes stammenden, in langen Ketten wachsenden Kokken[1]), wurden auf Traubenzuckeragar in einer Rouxschen Flasche 24 Stunden gezüchtet, der feine Rasen mit wenig physiologischer Kochsalzlösung abgeschwenkt, eine Stunde bei 56° inaktiviert und nach Zusatz von Phenol (0,5%) in Ampullen eingeschmolzen. Dabei haben die Kokken die Färbbarkeit nach Gram völlig beibehalten. Sowohl in vitro als auch im Tierversuch erwiesen sie sich als steril. Heute, $^3/_4$ Jahre nach der Herstellung und Aufbewahrung im Eiskasten, erzeugt die Vakzine ungefähr gleich starke Reaktionen wie zuerst. Nach mehreren Vorversuchen mit stärkeren Verdünnungen erwies sich bei unserer Vakzine die 50fache als die am besten geeignete. Mit 0,2 ccm dieser Verdünnung kann man beim gesunden Kind deutliche, ab und zu auf Berührung etwa schmerzhafte Infiltration und Rötung von 2—4 cm Durchmesser bekommen.

Von der intradermalen Applikation kamen wir ab, erstens, weil sie viel schmerzhafter ist als die subkutane (möglichst oberflächig injizieren!), und zweitens, weil diese sich eher besser messen läßt als jene. Fast immer nahm ich die Injektion an der Außenseite des Oberarmes vor und las nach 24 und 48 Stunden ab. Die exakte wissenschaftliche Verfolgung irgendeines Vorganges ist nur dann möglich, wenn wir ihn messend verfolgen können. Zunächst begnügten wir uns mit dem Messen der Rötung. Bald sahen wir aber, daß die so gefundenen Zahlen keineswegs ein genaues Maß der Reaktion geben. Viele Kinder, besonders unter den jüngeren Jahrgängen, reagieren mit einer eng begrenzten, oft schwachen Rötung, dafür aber mit einer starken, langdauernden Infiltration. Ferner ist auch die Intensität der Rötung und die Dauer der Reaktion großen Schwankungen unterworfen. Will man die Stärke der Reaktion durch eine Zahl ausdrücken, so muß man mindestens folgende 4 Faktoren berücksichtigen:

1. Infiltration, 2. Intensität der Rötung, 3. Ausdehnung der Rötung, 4. Dauer der Reaktion.

Bei 1 und 2 unterscheiden wir 4 Grade: negativ = 0, schwach positiv = 1, positiv = 2, stark positiv = 3. Als Maß der Ausdehnung der Rötung wählten wir die Größe des mittleren Durchmessers, in Zentimetern ausgedrückt. Die Dauer wurde so berücksichtigt, daß die Zahl, welche man durch Zusammenzählen der bei 1—3 gefundenen Werte nach 24 und nach 48 Stunden erhält, addiert. Man erhält so die Zahl, welche in unseren Tabellen als Maß der Reaktion angeführt ist. Ein Beispiel möge die Art der Registrierung und der Berechnung illustrieren. (Tabelle 1.)

---

[1]) Versuche mit anderen virulenten Streptokokkenstämmen (aus einem Abszeß und aus einer Otitis media purulenta bei einem Scharlachpatienten) ergaben übereinstimmende Resultate.

Tabelle 1 (Registrierung und Berechnung der Kutanreaktion).

| | Nach | | | Nach | | | Nach | | | Nach | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 24 Std. | 48 Std. | | 24 Std. | 48 Std. | | 24 Std. | 48 Std. | | 24 Std. | 48 Std. |
| W. L, 5 j.<br>Scharlachverdacht . . . | — | — | Exanthem am 4. Tag vergangen . . | I. 2<br>R. 2<br>2×1 | 2<br>2<br>2,5 + 1,5 | Schuppung. . | I. 3<br>R. 2<br>2×2 | 2<br>2<br>2,5×1,5 | | I. 3<br>R. 2<br>2×1,5 | 3<br>3<br>2,5×2,5 |
| Exanthem fast 0 | 0 | 0 | | 5,5 | 6 | | 7 | 6 | | 7 | 8,5 |
| Auslöschph. —<br>Rumpel — . . | 0 | | | 11,5 | | | 13 | | | 15,5 | |
| am 3. Tag der Erkrankung | I. 2<br>R. 1<br>2×1 | — | am 8. Tag | I. 2<br>R. 1<br>2×2 | — | am 21. Tag | I. 2<br>R. 2<br>2×1,5 | I. 0<br>R. 2<br>0,5×1,5 | am 38. Tag | I. 2<br>R. 2<br>2×2 | 2<br>2<br>1×1 |
| | 4,5 | 0 | | 5 | 0 | | 6 | 3 | | 6 | 5 |
| | 4,5 | | | 5 | | | 9 | | | 11 | |

In der oberen Rubrik sind die Reaktionen mit Strepto-, in der unteren mit Staphylovakzinen angegeben.
I = Infiltration. R = Rötung.

*Verhalten der Streptoreaktion beim Scharlach.*

(Erläuterungen zur 2. Tabelle.)

Die Punkte auf der 2. Tabelle geben an, an welchen Tagen das Exanthem bestand: 1 Punkt bedeutet schwaches, 2 mittelstarkes, 3 starkes, 4 sehr starkes Exanthem. Die Reaktionszahl figuriert unter dem Tag, an welchem die Einspritzung vorgenommen wurde; die Reaktion wurde an den zwei folgenden Tagen abgelesen.

Von den 41 Scharlachfällen, die wir während des Exanthems untersuchen konnten, haben 23 überhaupt nicht reagiert. In 14 Fällen war die Reaktion minimal oder schwach (wir wählten als Grenze zwischen schwach und positiv die Zahl 5). Zumeist handelt es sich in diesen Fällen um eine leichte Rötung ohne Infiltration, welche nur in den ersten 24 Stunden bestand. Nach 48 Stunden war sie entweder ganz verschwunden, im Gegensatz zur normalen Streptoreaktion, welche nach 48 Stunden meist gleich oder sogar stärker ist als nach 24 Stunden; oder an ihrer Stelle fand sich ein bräunlicher oder grünlicher Fleck als Zeichen, daß hier eine Hämorrhagie stattgefunden hatte. Es erhebt sich demnach die Frage, ob diese schwache, rasch vergängliche Reaktion nicht etwas ganz anderes ist als die normale Streptoreaktion. Es wäre denkbar, daß die im Rumpel-Leedeschen Phänomen sich äußernde Kapillarendothelschädigung unspezifische Reaktionen (Blutungen) begünstigte. Nur in 4 Fällen war die Streptoreaktion positiv. Alle vier zeichnen sich durch die Schwäche der Erscheinungen, speziell des Exanthems, aus. Bei Fall 22 und 32 war die Diagnose „Scharlach" sehr zweifelhaft. Das wichtigste Argument im Fall 32 ist der Umstand, daß wenige Tage vorher eine Schwester an sicherem Scharlach erkrankt war. Ohne dies hätte man den minimalen Ausschlag kaum geachtet und sich mit der Diagnose: Angina lacunaris begnügt. Dagegen ist in den Fällen 40 und 41 an der Diagnose nicht zu zweifeln, trotz schwachem, bzw. negativem Rumpelschen Phänomen.

*Anmerkung bei der Korrektur:* Während der Drucklegung konnten wir noch 22 weitere Fälle untersuchen. Die Streptoreaktion fiel 14 mal gänzlich negativ aus, 4 mal war sie minimal oder schwach, 4 mal positiv, d. h. größer als 5. In drei von diesen vier „Versagern" wurde die Injektion erst Ende der ersten Woche ausgeführt, zu einer Zeit, da das Exanthem ganz oder fast ganz geschwunden war. Nur in einem Falle fanden wir schon am zweiten Tag bei voll ausgebildetem, wenn auch schwachem Exanthem eine Reaktion von 6,5: es handelte sich um ein besonders empfindliches Kind, welches bei

Tabelle 2.

| Nummer | Alter | Auslöschphänomen | Rumpel-Leede | Schuppung | Tag 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | 10. | 11.—14. | Woche 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 j. | + | + | + | | ●● | ●●● 1,5 | ●●● | ●● | ● | | | | | 15,5 | 14,5 | | | | | | | Brüder |
| 2 | 16 j. | — | + | + | | ●● | ●● | ●●● 2,0 | ●● | ●● | ● | | | | 12,5 | | 16,5 | | | | | | Brüder |
| 3 | 5 j. | + | + | + | | | ●● | ●●● 2 | ●● | | | | | | | 9 | | | 12,5 | | | | |
| 4 | 10 j. | + | + | + | | ●● | ●●● | ●● 0 | ● | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 9 j. | | | | | ●● | ●● 0 | ●● | ●● | ● | | | 11 | | | | | | | | | | |
| 6 | 2 j. | — | + | + | ●● | ●● | ● 4 | | | | | | | | 8 | ●● 0*) | | | | | | | *) Am Tage nach dem Ausbruch von Varizellen mit Rash. |
| 7 | 8 j. | + | + | + | | ●●● 0 | ●●● | ●● | ● | | 0 | | | 8 | | | | | | | | | |
| 8 | | + | + | + | | ●● | ●● | ●● 2 | ●● | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 5 j. | + | + | + | ● | ●●● | ●● 0 | ● | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 3 j. | + | + | ++ | | ●● | ●● 0 | ●● | ● | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 4 j. | schw. | — | + | ● | ● | ● 4,5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | 10 j. | + | + | ++ | ●● | ●●● | ●●● 4 | ●● | ● | | | | | | | | | | | 20,5 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | 8j. | | — | + | | ●● | ●●● | ●● 4,5 | ● | | | | | | | | | | | 15 | | | |
| 14 | 12j. | + | + | ++ | | | ●● 2,5 | ●● | ●● | ● | 11,5 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 6j. | | | + | | | | | | | | | | | | 13,5 | | | | | | | Nephritis haemorrhagica. |
| 16 | 6j. | | + | + | | ●● | ●● | ●● | ● | | 4,5 | | | | | | | | | | | 17,5*) | *) Während der Pockenimpfreaktion (39°) |
| 17 | 13j. | + | + | + | | | ●● 0 | ●● | ● | ● | | | 0 | | | | | | | | | | Schwere Angina |
| 18 | | + | + | + | ●● | ●● | ●● 0 | ●● | ● | | | | | | 9,5 | | | | | | | | |
| 19 | 2½j | | + | + | ● | ●● | ●● | ●● | ●● | ● 2,5 | | | | | | 6,5 | | 12,5 | | | | | |
| 20 | 10j. | + | + | + | | ●● | ●● | ●●● | ●● 3,0 | | | | | | | 12,5 | | 13 | | | | | |
| 21 | 5j. | + | + | + | | ●● 0 | ●●● | ●●● | ●● | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 22 | 11j. | — | schw. + | + | ●● | ●● | ●● 6,5 | | | | | | | 14 | | | | | | | | | Klinisch fraglich |
| 23 | 9j. | + | + | ++ | | ●● 0 | ●●● | ●●● | ●● | ● | | | 0 | | 12,5 | 11,5 | | | | 15,5 | | | Schwächliches Kind |
| 24 | 9j. | + | ++ | ++ | | ●● | ●●● 0 | ●●● | ●●● | ●● | ●● | ● | | 12 | | 11,5 | 16 | | | 15,5 | | | |
| 25 | 9j. | + | + | + | | ●● | ●● | ●● | ●● | ● | | | 12 | | 13,5 | | | | 12,5 | | | | |
| 26 | 7j. | + | + | + | | ●● | ●●● 0 | ●● | ●● | 2 | | | | 2 | 0 | 0 | 9,5 | 8 | 9 | | | | Ausgehend von einem Furunkel. In der 2. und 7. Woche leichte Lymphadenitis colli |

| Nummer | Alter | Auslösch-phänomen | Rumpel-Leede | Schuppung | Tag 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | 10. | 11.—14. | Woche 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27 | 2½ j. | | schw. + | schw. + | | ●● 0 | ●● | ● | | | 10 | | | | 13,5 | | | | | | | | Typisches Blutbild, |
| 28 | 8 j. | + | + | + | ● | ●●● | ●●● | ●●● | ●● 2,5 | | | | | 3 | | 10,5 | | | | 13 | | | |
| 29 | | — | + | ? | | ●● | ● 2,5 | ● | | | | | | | | 13 | | | | | | | Klinisch unsicher |
| 30 | 12 j. | | | + | | | | | | | | | | | | | | | | 13 | | | |
| 31 | 8 j. | | + | + | | ●●● 0 | ●● | ●● | ● | | 0 | | | | | 13 | | 11 | 12,5 | | | | } Schwestern |
| 32 | | — | — | — | | ● 11 | ● | | | | | | | | 13 | 12,5 | | | 16 | | | | Angina lacunaris |
| 33 | 9 j. | + | + | + | ●● | ●● 0 | ●● | | | | | | 7,5 | | | 3,5 | | | 7 | | | | Ausgehend von einem Furunkel mit Lymphangitis |
| 34 | 5 j. | — | — | schw. | | | ●● | ● 0 | | | | 11,5 | | | | 13 | | | 15,5 | | | | Typisches Blutbild |
| 35 | 9 j. | + | + | ++ | | ●●● | ●●● 0 | ●● | ●● | ● | | | | | 4 | 13 | | | 13 | 14,5 | | | |
| 36 | 8 j. | + | + | ++ | | ●● | ●●● 0 | ●●● | ●● | ● | | 0 | | | | 0 | | 3 | | 11,5 | | | |
| 37 | 11 j. | + | + | ++ | | | ●●● | ●●● | ●●● | ●● | ●● | ● | | | 8 | | | 18*) | 18 | | 15,5 | | *) Intensive Reaktion mit beginnender Abszedierung. Am 5. Tag Streptokokkenotitis |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 38 | 8j. | + | schw. | + | ● | ●●● 0 | ●●● | ●●● | ●● | ●● | ● | | 10 | | | | 11 | | 10 | | | Pirquet am 2. Tag —, am 15. Tag ++ |
| 39 | 3j. | | | ++ | | | | | | | | | | | | 4 | | | | 13,5 | 17,5 | |
| 40 | 9j. | + | schw. | + | | | ●● | ● 12 | ● | | | | | | | 18 | | 10 *) | | | | *) Am Tag der Streptoreaktion 39° |
| 41 | 6j. | + | — | + | ●● 6 | ●● | ● | ● | | | | | | | 14 | 12,5 | | 11 | | | | |
| 42 | 10j. | | + | ++ | | ●● | ●● | ●● | ● | | 3 | | | | | 12 | 5 | | 10,5 | | | |
| 43 | 8j. | | | + | | | | | | | | | | | | | 11 | 9 | | | | Nephritis postscarlat. |
| 44 | 4½j. | | | + | | | | | | | | | | | | | 13 | | | | | |
| 45 | 13j. | | | + | | | | | | | | | | | | | 12 | | 14,5 | | | |
| 46 | 6j. | + | schw. | schw. | ●● 0 | ●● | 10,5 | | | | | | | | 11,5 | | | | | | | Von einem Furunkel ausgehend; fieberfrei. Blutbild typisch. |
| 47 | 4½j. | ++ | + | + | ● | ●●● 0 | ●●● | ●●● | ●● | ●● | ● | 0 | | | 12 | 10,5 | | | | | | Am 5. Tag Otitis rechts<br>„ 8. „ „ „<br>„ 12. „ Nephritis<br>Temperatur bis 39,4° |
| 48 | 4½j. | + | ++ | ++ | ● | ●●● | ●●● | ●●●● 0 | ●●●● | ●●● | ●● | ● | | | 0 | 3,5 | | | | | | Septischer Scharlach Angina necroticans |
| 49 | 7j. | + | + | + | | ●● 5,5 | ●●● | ●● | ●● | ● | | | | | | | | | | | | |
| 50 | 14j. | + | + | + | | | ● | ● | ● 0 | ● | | | | | 16 | | | | | | | Exanthem minimal |
| 51 | 10j. | + | + | + | | ●● 0 | ●●● | | | | | | | | 11,5 | | | | | | | Exanthem typisch |

späteren Injektionen sehr stark reagierte. In zwei Fällen von verdächtigen Exanthemen erlaubte uns die positive Reaktion (11 und 8,5) Scharlach auszuschließen, was durch den weiteren Verlauf bestätigt wurde.

Nach dem Verschwinden des Exanthems wird die Reaktion rasch positiv; in 10 Fällen (7, 17, 23, 26, 31, 36, 47, 48) fanden wir sie noch einige Tage negativ, und sicherlich hätten wir diesen Befund noch öfters erheben können, wenn wir nicht in der Vornahme der Probe nach dem Schwinden des Exanthems zu lange gewartet hätten. Im Verlauf der Rekonvaleszenz erreicht die Reaktion bald normale Werte (9—14; siehe S. 82/83), oft sogar (in 12 Fällen) übernormal.

Man muß natürlich daran denken, daß das Stärkerwerden der Reaktion ein *anaphylaktisches Phänomen* sein könnte: durch die erste Injektion hätten wir den Organismus sensibilisiert; auf die späteren würde er anaphylaktisch mit einer starken Lokalreaktion (Arthussches Phänomen) reagieren. Daß dies nicht zutrifft, geht erstens daraus hervor, daß Gesunde, die zum erstenmal injiziert werden, stark positiv reagieren, und zweitens haben wir bei einer Reihe von Scharlachkranken (15, 30, 33, 44, 45) erst spät in der Rekonvaleszenz zum ersten Male gespritzt und immer starke Reaktionen erhalten.

Auffallend ist die über Wochen hinaus negativ oder sehr schwach bleibende Reaktion in den Fällen 26, 33 und 36. Die rauhe trockene Haut (siehe S. 84), die in allen drei Fällen bestand, reicht zur Erklärung nicht aus. Im Fall 26 und 33 war der Scharlach wahrscheinlich von einem Furunkel mit Lymphangitis ausgegangen. Im Fall 26 traten im Verlauf der Rekonvaleszenz mehrfach Fieberschübe mit Anschwellen der Submaxillardrüsen auf. Fall 36 litt an hartnäckiger Impetigo und Panaritien. Ob diese Erscheinungen die Folge oder die Ursache der negativen Streptoreaktion sind, läßt sich heute noch nicht entscheiden.

Theoretisch bedeutsam ist die Tatsache, daß in der wegen der *Nachkrankheiten* so gefürchteten dritten Woche die Reaktion meist schon normale Werte erreicht hat, und zwar auch in zwei Fällen von postskarlatinöser Nephritis (15 und 43). Im Fall 47 wurde sie am 11. Tage wieder positiv, trotz bestehender doppelseitiger Otitis media streptococcia, und trotz Auftreten einer schweren Nephritis am folgenden Tage mit Streptokokkenausscheidung im Urin. Hochinteressant ist auch das Verhalten im Fall 37 (siehe auch die Kurve S. 84), wo die in der ersten Woche negative Reaktion im Verlauf einer Otitis media streptococcica allmählich positiv wird und nach Abheilung letzterer die höchste von uns beobachtete Intensität erreicht: das starke Infiltrat schmolz zu einem 1-Frankenstück großen Ab-

szeß ein, der erst nach einer Woche völlig resorbiert war. Zwei Wochen später fiel die Reaktion zwar stark positiv aus, die Abszedierung blieb aber aus. Im Sinne Levatitis muß man dies so deuten, daß der Organismus auf die Streptokokkenotitis mit einer übermäßigen, aber bald nachlassenden, in der starken Kutanreaktion sich äußernden Antikörperproduktion reagiert hat.

*Rekapitulierend können wir sagen, daß in der ersten Woche des Scharlachs die Streptoreaktion negativ oder sehr schwach ausfällt, um bald nach dem Verschwinden des Exanthems wieder positiv zu werden und allmählich, und zwar unbeeinflußt durch Nachkrankheiten, normale, oft auch übernormale Werte zu erreichen.* Nach Levaditi würde dies bedeuten, daß der Scharlach in der ersten Woche eine hohe Empfänglichkeit für Streptokokkeninfektion erzeugt, was sehr gut mit der klinischen Erfahrung übereinstimmt.

Damit wäre der erste Teil der eingangs (siehe S. 78) gestellten Frage im bejahenden Sinne beantwortet. Bevor wir auf den zweiten Teil eingehen, nämlich auf die Frage der praktischen Verwertung der Streptoreaktion zur Diagnose des Scharlachs, müssen wir einige *Fragen nach der Spezifität der beobachteten Erscheinungen* erörtern.

*1. Frage: Ist die mangelnde Reaktionsfähigkeit des Organismus auf die Streptovakzine eine Eigentümlichkeit des Scharlachs, oder findet man sie auch bei anderen krankhaften Zuständen?*

Zunächst müssen wir uns fragen, wie sich die *Streptoreaktion beim gesunden Kinde* verhält. Levaditi gibt an, daß sie in der Intensität nur wenig variiert. Im Spital mußten wir uns naturgemäß an Rekonvaleszenten der verschiedensten Krankheiten halten. Der Durchschnitt der Reaktion bei 7 klinisch geheilten Tuberkulösen beträgt 10,5, von 4 Di.-Bazillenträgern 14. Dabei muß man noch berücksichtigen, daß je älter das Kind, desto stärker die Reaktion. Wir werden nicht sehr fehlgehen, wenn wir für die von uns gebrauchten Streptovakzine die Zahl *9—14 als die Normalwerte des gesunden Kindes* bezeichnen.

In den folgenden Tabellen haben wir auszugsweise einige typische Fälle verschiedener krankhafter Zustände zusammengestellt.

## Tabelle 3. Infektiös-septische Zustände.

| Nr. | Alter Jahr | Krankheit | Stärke der Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 9/12 | Streptokokkensepsis in Heilung. Streptokokkenausscheidung im Urin . . . . . . . . . . . . | 10 |
| 2 | 1 | Erysipel, immer wieder rezidivierend: fünffache Vakzinemenge gespritzt . . . . . . . . . . . . | 0 |
| | | Geheilt. 2 Wochen später . . . . . . . . . . . | 5 |
| 3 | 5 | Osteomyelitis tibiae staplylococcica. Mehrfach geprüft . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 0 |
| 4 | 14 | Osteomyelitis humeri. 38°—39°. Mehrfach geprüft. | 0 |
| | | 2 Monate später; subfebril . . . . . . . . . . . | 5,5 |
| 5 | 5 | Pneumokokkenperitonitis und Sepsis. 39°—49°. | 0 |
| 6 | 2½ | Sepsis nach Appendicitis perforativa und Keuchhusten . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 0 |
| 7 | 14 | Angina lacunaris. Zwei Schwestern haben zu gleicher Zeit Scharlach . . . . . . . . . . . . | 11 |
| 8 | 5 | Meningitis tbc. . . . . . . . . . . . . . . . . . | 0 |
| 9 | 14 | Paratyphus B 39° . . . . . . . . . . . . . . . . | 0 |
| | | 4 Tage nach der Abfieberung . . . . . . . . . . | 9 |
| | | 1 Monat nach der Abfieberung . . . . . . . . . | 13,5 |
| 10 | 9 | Kruppöse Pneumonie. 1 Tag vor der Krise 40°. Pirquet — . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 0 |
| | | 7 Tage nach der Krisis. Pirquet + . . . . . . | 9 |

## Tabelle 5. Masern.

| Nr. | Alter Jahr | | Stärke der Streptoreaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | 4 | Starke Masern am 4. und am 10. Tag nach Ausbruch des Exanthems . . . . . . . . . . . . . . . . | 0 |
| 2 | 7 | Starke Masern am 1. und 6. Tag. . . . . . . . . . | 0 |
| 3 | 8 | Starke Masern am 1. Tag des Exanthems . . . . . | 0 |
| 4 | 7 | Starke Masern am 1. Tag des Exanthems . . . . . | 0 |
| | | Am 7. Tag; seit zwei Tagen abgefiebert . . . . . . | 4 |
| 5 | 2½ | Schwache Masern am 11. Tag vor Ausbruch des Exanthems . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 12 |
| | | Am 4. Tag vor Ausbruch des Exanthems . . . . . | 12 |
| | | Am 4. Tag nach Ausbruch des Exanthems. Wieder fieberfrei . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 3 |
| | | Am 11. Tag nach Ausbruch des Exanthems. Wieder fieberfrei . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 11 |

Tabelle 4. Diphtherie und Serumwirkung.

| Nr. | Alter Jahr | | Stärke der Reaktion zu Beginn | 9—15 Tage nach der Seruminjektion | später |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8 | Krupp. Subfebrile Temp 3000 A. E. (ca. 2 ccm Serum) . . . . . . | 2,5 | 5 | |
| 2 | 4 | Rachendiphtherie . . . . . . . | 7 | | |
| 3 | 7 | Starke Rachendiphther. 3000 A. E. | 8,5 | 0 | ca. 9 |
| 4 | 2½ | Rachendiphtherie. 39,5° . . . . | ca. 10 | 9 | |
| 5 | 10 | Rachendiphtherie. 3000 A. E. . | 4,5 | 12 | |
| 6 | 11½ | Rachendiphtherie. 2000 A. E. (ca. 7 ccm Serum) . . . . . . . . | | 15,5 | |
| 7 | 4 | Rachendiphtherie. 38,8°. 2000 A. E. | 6,5 | ca. 8 | |
| 8 | 12 | Rachendiphtherie. 39° . . . . . | 1? | ca. 14 | |
| 9 | 10 | Krupp. 39,6° . . . . . . . . . | 4,5 | | |
| 10 | 6 | Rachendiphtherie am fünften Tag. Am Abfiebern . . . . . . . . | 11,5 | | |
| 11 | 8 | Leichtes Serumexanthem. 2 Wochen nach Injektion v. 6000 A. E. (ca. 5 cm³ Serum) . . . . . . | | 0 | |
| 12 | 12 | Arthritis universalis ohne Exanthem. 14 Tage nach Injektion von ca. 20 ccm Tetanusserum. | | 3,5 | ca. 6 |

Tabelle 6. Andersartige Exantheme.

| Nr. | Alter Jahr | | Stärke der Reaktion |
|---|---|---|---|
| 1 | ¾ | Rubeolen . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 12 |
| 2 | 14 | Rubeolen: morbilliform. Leichte Konjunktivitis . . | 19,5 |
| 3 | ¾ | Rubeoliformes Exanthem . . . . . . . . . . . . . | ca. 9 |
| 4 | 1 | Rubeolen: Ausschlag am ganzen Körper. 6½ % Plasmazellen . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | ca. 9 |
| 5 | 19 | Intensives, großpapulöses Exanthem am ganzen Körper (toxisch) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 7,5 |
| 6 | 4 | Anaphylaktoide Purpura (Urticaria haemorrhagica) von langer Dauer . . . . . . . . . . . . . . . . . | 8 |
| 7 | 3½ | Skarlatiniformes Exanthem an den Beinen, Rumpel + | 11 |

Aus diesen nur zum Teil wiedergegebenen Tabellen können wir folgende Schlüsse über die Streptoreaktion ziehen:

1. Nicht nur beim Scharlach, sondern überhaupt bei vielen *schwer infektiösen Zuständen* (Sepsis, Osteomyelitis, kruppöser Pneumonie, Paratyphus usw.) sowie bei *kachektischen Individuen* (Endstadium der Meningitis tbc., Dekomposition usw.) fällt sie negativ aus.

2. Das *Fieber* ist für den negativen Ausfall der Reaktion nicht maßgebend. Bei fieberfrei verlaufendem Scharlach (z. B. Fall 46) sowie bei dekomponierten Kindern ist sie negativ, während sie bei hochfieberhafter Rachendiphtherie und bei der *Impfreaktion* (Tabelle 2, Nr. 16) sogar sehr stark positiv sein kann.

3. Bei *Varizellen* (5 Fälle) fiels ie positiv aus mit einer einzigen Ausnahme. Es handelt sich um ein Kind (Tabelle 2, Nr. 6), bei dem am 18. Tage nach einem leichten Scharlach typische Varizellen mit 39° Fieber sich einstellten. Zwei Tage später trat ein skarlatiniformes Exanthem am Rumpf auf, das nach wenigen Stunden wieder verschwand (Rash). Nun fiel die während des Exanthems vorgenommene Streptoreaktion negativ aus, während sie 8 Tage vorher deutlich positiv war (8).

4. Bei mittelschweren *Diphtherien* ist sie positiv, oft etwas abgeschwächt. In unserem einzigen Falle von *Serumexanthem* war die Streptoreaktion negativ. Sehr schwach war sie bei einem Mädchen mit Serumrheumatismus. 9—15 Tage nach der Diphtherieseruminjektion ist sie nur in einem von fünf Fällen negativ, und zwar ohne daß irgendwelche Zeichen von Serumkrankheit aufgetreten wären. Dieses geringe Material erlaubt noch nicht, Schlüsse über das Verhalten der Streptoreaktion bei der Serumkrankheit zu ziehen.

*Anmerkung bei der Korrektur:* In einem weiteren Fall von urtikariellem Serumexanthem war die Reaktion positiv. (6,5.)

5. Bei den *Masern* dagegen war sie immer negativ, und zwar während und oft auch einige Tage nach dem Stadium exanthematicum.

6. Bei anderen *exanthematischen Krankheiten* (Rubeolen, toxische Exantheme usw.) war sie immer deutlich oder sogar stark positiv.

*2. Frage: Verschwindet bei Scharlach, Masern, Sepsis usw. die kutane Empfindlichkeit nur für Streptokokken oder auch für andere bakterielle Gifte?*

---

Eine ganze Reihe von Autoren haben nach den verschiedensten Richtungen die kutane Empfindlichkeit auf bakterielle Gifte untersucht. Die einen [*Entz*[1]), *Rolly*[2]), *Sorgo*[3]), *Molschanoff*[4])] fanden, daß bei vielen krankhaften Zuständen die Reaktionsfähigkeit der Haut gleichmäßig für alle möglichen Toxine, Endotoxine — Tuberkulin inbegriffen — abnimmt. Andere betonen das spezifische Verhalten der Haut sowohl bei verschiedenen Krankheiten als auch gegenüber verschiedenen Bakteriengiften. *Pirquet*[5]) und *Bessau*[6]) halten z. B. das Verschwinden der *Pirquetschen* Kutanreaktion auf Tuberkulin für eine Eigentümlichkeit der Masern. Der Scharlach dagegen soll sie nicht oder sogar fördernd [*Fall von Heim und John*[7])] beeinflussen. Demgegenüber stehen die Befunde *Molschanoffs*[8]), daß in 17 Fällen von Scharlach die Pirquetsche Probe während des Exanthems negativ war und in der Rekonvaleszenz positiv wurde. Wir konnten dies in einem Falle (Tabelle 2, Nr. 38) bestätigen. *Bessau* glaubt, daß in den erwähnten Fällen die zweite Pirquetsche Probe in der Rekonvaleszenz deswegen positiv werde, weil der Körper durch die erste während des Exanthems sensibilisiert worden sei. Abgesehen davon, daß die Fälle von Sensibilisierung durch eine erste Pirquetsche Probe selten sind, fanden wir in unserem Falle während der Rekonvaleszenz eine so intensive Reaktion, daß die Sensibilisierung durch die erste Probe zu ihrer Erklärung kaum ausreicht.

*Anmerkung bei der Korrektur:* Inzwischen haben wir einen Fall mit starker positiver Pirquetscher Reaktion zwei Tage vor dem Ausbruch eines typischen Scharlachs beobachtet. Während des Exanthems fiel der Pirquet gänzlich negativ aus und wurde erst vom 7. Tage an schwach positiv, um Ende der zweiten Woche die frühere Stärke zu erreichen.

---

1) Wiener klin. Wschr. 1908, S. 380.
2) Münchener med. Wschr. 1911, S. 1285.
3) Deutsche med. Wschr. 1911, S. 1015.
4) Jahrbuch f. Kinderh. Bd. 75, S. 435.
5) Ergebnisse d. inneren Med. u. Kinderh. Bd. 5.
6) Jahrbuch f. Kinderh. Bd. 81, S. 293.
7) Wiener med. Wschr. 1908, S. 1833.
8) Jahrb. f. Kinderh. Bd. 75, S. 435.

Ferner wissen wir, daß eine positive Pirquetsche Probe auch während der kruppösen Pneumonie (Tab. 3, Nr. 8), und während der Grippe [*Schiff*[1])] negativ wirkt. Heute darf man wohl sagen, daß die Pirquetsche Probe nicht nur bei Masern, sondern auch bei anderen schweren infektiösen Zuständen vorübergehend negativ wird, also sich ähnlich verhält wie unsere Streptoreaktion.

Wir fragten uns weiter, ob auch andere Vakzinen ein ähnliches Verhalten aufwiesen, wie die Streptovakzine. Wir wählten dazu eine in gleicher Weise hergestellte *Staphylokokkenvakzine* (aus einer Mastitis purulenta). Im Ausstrichpräparat sind die Bakterien nicht so gut färbbar wie in der Streptokokkenvakzine. Nach einigen Vorversuchen wählten wir die Verdünnung 1:10 als die am besten geeignete. Wir verzichten auf die Wiedergabe der vielen Protokolle und wollen uns mit folgender *Zusammenfassung der Resultate* begnügen:

1. Die Staphyloreaktion weicht im *Aussehen* und besonders im *Verlauf* erheblich von der Streptoreaktion ab. In der Regel ist sie nach 24 Stunden intensiver, wenigstens was Rötung und Ausdehnung, weniger was Infiltration anbetrifft. Nach 48 Stunden dagegen ist sie ganz oder fast ganz abgelaufen, während die Streptoreaktion meist noch maximal ist.

2. Bei den oben erwähnten (Seite 8) septischen und kachektischen Zuständen, vielfach auch beim Scharlach, fiel die Staphylo- wie die Streptoreaktion negativ aus, und beide wurden ungefähr im gleichen Maße während der Rekonvaleszenz wieder positiv. Diese Tatsache sowie das Verhalten der Pirquetschen Reaktion spricht für die Ansicht von *Entz, Rolly, Sorgo* usw., daß die Reaktionsfähigkeit der Haut bei gewissen Zuständen gleichmäßig für die verschiedensten bakteriellen Gifte abnimmt.

3. Eine ganze Reihe von Scharlachfällen zeigen aber ein davon abweichendes Verhalten. Man findet bei ihnen, daß zu Beginn die Streptoreaktion ganz negativ, während die Staphyloreaktion zwar schwächer, aber doch deutlich positiv ausfällt. Im weiteren Verlauf werden beide intensiver; die Streptoreaktion wächst aber rascher und wird bald viel stärker als die Staphyloreaktion. Von den vielen sei ein Beispiel in Kurvenform wiedergegeben.

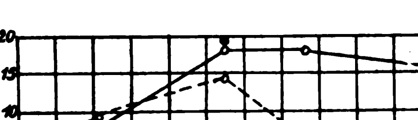
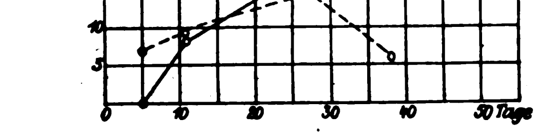
---

[1]) Mtsschr. f. Kinderh. Bd. XV, 1918.

Es zeigt dies, daß *beim Scharlach neben der Abnahme der allgemeinen Reaktionsfähigkeit der Haut diejenige auf die Streptokokkenvakzine ganz besonders vermindert* ist. Dieses spezifische Schwinden der Streptokokkenantikörper stimmt gut mit der Tatsache überein, daß gerade Streptokokkeninfektionen so leicht beim Scharlach angehen.

4. Bei *Gesunden* oder *Rekonvaleszenten* anderer Krankheiten fanden wir nicht immer ein genaues Parallelgehen beider Reaktionen. Bald war die Strepto-, bald war die Staphyloreaktion stärker. Diese Verschiedenartigkeit muß man wohl auf frühere immunisierende Prozesse zurückführen. Allerdings gelang es nur in den wenigsten Fällen, solche anamnestisch ausfindig zu machen. In zwei Fällen von *Furunkulose* (Staphylokokken) war die Staphyloreaktion deutlich stärker

Kurve 1.


Auf der Ordinate ist für die Intensität der Reaktion eingetragen:
—— Streptoreaktion. - - - Staphyloreaktion. ● Abszedierung des Infiltrates.

als die Streptoreaktion. Ein dritter Fall verhielt sich gerade umgekehrt.

*Somit hätten wir beide Fragen nach der Spezifität der negativen Streptoreaktion beim Scharlach beantwortet. Es ist dieses Verhalten weder eine spezifische Eigentümlichkeit des Scharlachs (wir finden es auch bei anderen Krankheiten), noch betrifft es allein die Streptovakzine: die Reaktionsfähigkeit der Haut geht auch für andere bakterielle Gifte (Tuberkulin, Staphylovakzine) verloren. Es erhebt sich nun die wichtige Frage, ob unter diesen Umständen das Ausbleiben der Streptoreaktionen beim Scharlach (und eventuell auch bei den Masern) diagnostisch verwertet werden kann. Wir glauben ja, und zwar aus folgenden Gründen:*

1. Die Streptoreaktion verschwindet beim Scharlach besonders leicht und bleibt oft noch einige Tage nach dem Ver-

schwinden des Exanthems und der Abfieberung negativ. Bei den anderen Krankheiten, wo sie auch negativ ausfällt, handelt es sich meist um schwere Zustände, die kaum jemals als Scharlach imponieren dürften. Zum Beispiel im Falle 34, wo das Exanthem bis auf minimale Reste verschwunden war und die Anamnese im Stiche ließ, half uns die negative Streptoreaktion zusammen mit dem Blutbild die Diagnose sichern, welche durch die Schuppung bestätigt wurde.

2. Bei anderen Exanthemen, mit Ausnahme der Masern und auch vielleicht der Serumkrankheit, fanden wir die Streptoreaktion stets positiv. Zum Beispiel entschieden wir uns in einem fraglichen Fall (Tabelle 6, Nr. 7) gegen Scharlach auf Grund der positiven Streptoreaktion, trotz positivem Rumpel und 8 % Eosinophilie im Blut. Das Ausbleiben der Schuppung und weiterer Scharlachfälle in dem Kinderheim, aus dem Patient kam, bestätigte unsere Diagnose.

*Wir dürfen also mit gutem Gewissen die so leicht ausführbare Streptoreaktion den Kliniken empfehlen, besonders zur Sicherung der Diagnose leichter oder bereits im Ablauf begriffener Fälle. Eine negative*[1] *Reaktion spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für Scharlach, eine positive allerdings nur bedingt dagegen; fanden wir doch in zwei Fällen von sicherem Scharlach positive Reaktionen.*

### *Wesen der Strepto- und Staphyloreaktion.*

*Grosser* und *Keilmann*[2]) wiesen nach, daß gewisse Individuen auf die intradermale Injektion indifferenter Körper (Bouillon, Kochsalzlösung, Serum usw.) mit Rötung und Infiltration reagieren. Wir fragten uns deshalb, ob es sich nicht bei der subkutanen Injektion der Strepto- und Staphylovakzine ebenfalls um *unspezifische Reaktionen* handeln könnte. Wir injizierten deshalb dem Kinde Nr. 37 mit der stärksten Streptoreaktion (Abszedierung) und einigen anderen Scharlachrekonvaleszenten die gleiche Menge mit Terpentin gesättigte Kochsalzlösung subkutan. Trotz des intensiven momentanen Schmerzes blieb jegliche nachträgliche Reaktion aus.

---

[1]) Als negativ kann man auch diejenigen Streptoreaktionen betrachten, welche nach 48 Stunden ganz abgeklungen sind, und welche nach unserer Art der Messung die Zahl 5 nicht überschreiten.

[2]) Klin. Wschr. 1922, S. 2326.

Wir müssen demnach annehmen, daß wir mit den abgetöteten Bakterien entweder ein heftiges, Entzündung erregendes Gift einverleiben, oder daß ein solches an Ort und Stelle entsteht. Welcher Art ist dieses Gift? *Bessau*[1]) teilt die bakteriellen Gifte in folgende drei Kategorien ein:

1. *Toxine,* auf welche der Organismus mit Bildung von Antitoxinen reagiert. Beispiel: Diphtherietoxin, das intradermal appliziert bei Individuen ohne Antitoxin eine entzündliche Reaktion erzeugt (Schicksche Reaktion).

2. *Endotoxine,* auf welche der Organismus mit Bildung von Ambozeptoren reagiert, das heißt von Antikörpern, die nur in Gegenwart von Komplement sich mit dem Antigen vereinigen. Hierher gehören zahlreiche an die Leiber von Bakterien (Typhus, Cholera) gebundene Gifte. Bessau fand, daß die intradermale Applikation solcher Endotoxine (frische, bei 60° abgetötete Typhusbazillenkulturen) auch bei Masernpatienten eine starke lokale Reaktion hervorrufen. Er schloß daraus, daß der negative Ausfall anderer Kutanreaktionen bei Masern nicht durch eine allgemeine Resistenzsteigerung der Haut bedingt sein könne. Die Masern sollen nach Bessau eine unspezifische Antianaphylaxie[2]) erzeugen, das heißt eine Unempfänglichkeit nur gegen die dritte Kategorie der bakteriellen Gifte, nämlich gegen die

3. *Anaphylaxietoxine,* welche erst im Körper durch Vereinigung von Antigen und Antikörper entstehen, und auf welche der Organismus, wie bei den Masern, mit *unspezifischer Antianaphylaxie* reagiert. Im Zustande der Antianaphylaxie fallen eine ganze Reihe anaphylaktischer Reaktionen (Pirquet, Serumkutanprobe bei mit Serum sensibilisierten Individuen, Pockenvakzinestichreaktion bei Geimpften nach Knöpfelmacher) negativ aus.

*Wohin sollen wir nun die den Strepto- und Staphyloreaktionen zugrunde liegenden Gifte placieren?* Toxine oder Endotoxine können es nicht sein; denn sonst müßten sie in Analogie zum Diphtherietoxin gerade beim wehrlosen Individuum, wie bei dem für Streptokokkeninfektion so empfindlichen Scharlachpatienten, eine starke Schädigung des Gewebes herbei-

---

[1]) Münchener med. Wschr. 1912, S. 802.
[2]) Jahrbuch f. Kinderh. Bd. 81, S. 293.

führen, während wir hier gerade das Gegenteil sehen: Je widerstandsfähiger der Organismus, desto stärker die lokale Reaktion auf Streptovakzine (Levaditi). Anderseits haben wir große Bedenken, die Streptoreaktion als eine Anaphylaxietoxinwirkung aufzufassen; denn erstens fällt sie nicht nur bei den Masern, dem Prototyp des antianaphylaktischen Zustandes (nach Bessau), negativ aus, sondern auch beim Scharlach, schwerer Kachexie, Pneumonie usw. Man müßte demnach annehmen, daß auch bei diesen Krankheiten eine Antianaphylaxie sich einstellt, eine Möglichkeit, auf die allerdings Bessau anspielt, wenn er schreibt: „daß anaphylaktische Giftwirkung vielleicht in geringerem Grade immer, in stärkerem Grade gelegentlich bei allen möglichen Infektionskrankheiten in Erscheinung tritt". Nun aber ist diese Lehre Bessaus von der unspezifischen Antianaphylaxie von den meisten Anaphylaxieforschern [*Doerr*[1]] abgelehnt worden. Zweitens: wäre die Strepto- und Staphyloreaktion eine anaphylaktische Reaktion, so müßte ihr Auftreten an eine vorherige Sensibilisierung gebunden sein. Da Eiterkokkeninfektionen sehr häufig vorkommen, so könnte durch sie der Organismus sensibilisiert worden sein. Je jünger aber das Kind, desto unwahrscheinlicher werden solche sensibilisierende Infektionen. Es wäre also zu erwarten, daß ganz junge Säuglinge eine negative Reaktion gäben. Dies trifft aber nicht zu: abgesehen von einigen Dekomponierten und Luetikern fanden wir immer positive Reaktionen, welche allerdings schwächer ausfielen als bei älteren Kindern. Bei 11 *Säuglingen unter drei Monaten* fanden wir als Mittel für die Strepto- 6,4 und für die Staphyloreaktion 4,3. Wir gewannen den Eindruck, daß je kräftiger und gesünder der Säugling, um so stärker die Reaktion ausfiel. Es ist nicht undenkbar, daß die Intensität solcher Reaktionen der sogenannten Immunität eines Säuglings parallel geht. Diese Befunde berechtigen zum Schlusse, daß die Bedingungen, welche der positiven Strepto- und Staphyloreaktion zugrunde liegen, angeboren sein müssen, somit also nicht anaphylaktischer Natur im landläufigen Sinne sein können.

Die Anaphylaxieforschung beim Menschen steckt noch in den Kinderschuhen. Autoritäten wie der Amerikaner Coca bestreiten überhaupt das Vorkommen von Anaphylaxie beim

---

[1]) Ergebnisse d. Hygiene, Bakteriol. usw. (*Weichardt*). Bd. 5, S. 194 ff.

Menschen. Deshalb tun wir besser, sie aus dem Spiel zu lassen, um so mehr als wir in Anlehnung an *Levaditi* auf einer anderen, im Bessauschen Schema nicht zum Ausdruck gebrachten Weise uns eine viel klarere Vorstellung vom Wesen der Strepto- und Staphyloreaktion machen können.

Wir wissen, daß für die Intensität der Phagozytose von Bakterien gewisse Immunkörper des Serums, die *Wrightschen Opsonine* von ausschlaggebender Bedeutung sind. Sie wirken auf die Bakterien vielleicht durch Änderung ihrer Oberflächenbeschaffenheit so ein, daß diese viel leichter von den Leukozyten phagozytiert werden können. Unspezifische Opsonine kommen in jedem Serum vor; sie können aber spezifisch (das heißt für eine bestimmte Bakterienart) durch das Überstehen der entsprechenden Infektion stark vermehrt werden und werden dann in der deutschen Literatur auch *Bakteriotropine* (*Neufeld*) genannt. Wir haben schon eingangs erwähnt (S. 78), daß im Scharlachserum die Opsonine gegen Streptokokken stark vermindert gefunden wurden. Nun stellen wir uns das Zustandekommen der Strepto- und Staphyloreaktion folgendermaßen vor: Die Reaktion wird nur dann positiv, wenn Opsonine in den Körpersäften da sind, welche die injizierten toten Bakterien so verändern, daß sie die Phagozyten, die Träger der Entzündung, an sich ziehen können. Schwinden die Opsonine aus irgendeinem Grunde, etwa durch die Scharlacherkrankung, so bleiben die toten Bakterien liegen, ohne chemotaktisch auf die Phagozyten wirken zu können, und werden nur langsam ohne stürmische Erscheinungen aufgelöst, das heißt die Reaktion fällt negativ aus. Findet, wie so oft im Leben, eine Infektion mit lebenden virulenten Bazillen statt, so werden die Phagozyten, wenn Opsonine da sind, an Ort und Stelle den Kampf meist mit Erfolg aufnehmen: es entsteht eine intensive lokale Reaktion. Fehlen die Opsonine, so vermehren sich die Bakterien unbehelligt durch die Phagozyten, überschwemmen den Körper, und die Sepsis ist da.

Nach dieser Auffassung, welche einerseits die Wehrlosigkeit des Masern- und Scharlachpatienten den Streptokokken gegenüber und andererseits deren negative Streptokokkenreaktion sehr schön erklärt, *würde in der Tat die Intensität letzterer ein Maß für die Abwehrkräfte des Körpers abgeben (Levaditi)*. Ich sage „würde", weil sicherlich für die Intensität der Reaktion nicht ausschließlich die Menge der unspezifischen und

spezifischen Opsonine maßgebend ist, sondern auch die *individuell verschiedene allgemeine Reaktionsfähigkeit der Haut*. Wir gewannen den Eindruck, daß sukkulente glatte Haut stärkere Reaktion gibt als rauhe, trockene. Jedoch können wir diese durch die Hautbeschaffenheit bedingten Verschiedenheiten in der Reaktionsintensität praktisch unbeachtet lassen, wenn wir nur die starken Ausschläge der Streptoreaktion berücksichtigen, wie wir es bei der Scharlachdiagnose vorschlagen.

X.

# Alte und neue Rachitisprobleme.

Studien über experimentelle Rachitis und Lebertranwirkung.

Von

Dr. E. GLANZMANN und L. SIEFFERT,

Bern.

(Hierzu Tafel I—III.)

## *Rachitis und Sonnenlicht.*

Wenn man heute nach 27 Jahren die schöne Arbeit von *Feer*, „Zur geographischen Verbreitung und Ätiologie der Rachitis" in der Festschrift für *Hagenbach-Burkhardt* zur Hand nimmt, so kommt sie einem merkwürdig aktuell und modern vor; ist man doch in den letzten Jahren in fast allen Forschungsstätten der Welt mehr denn je am Werk, Ätiologie und Pathogenese dieser wichtigen Volkskrankheit aufzuklären. Dieses neue und angeregteste Leben, das in die alte, etwas „verknöcherte" Rachitisforschung hineingekommen ist, mag viele überrascht haben. Man konnte glauben, auf diesem reichlich beackerten Forschungsgebiet sei alles Wesentliche getan, und neue Ergebnisse seien kaum mehr zu erhalten. Was immer an rachitischen Kindern zu beobachten war, hatte die Klinik sorgsam aufgezeichnet. Die pathologische Anatomie hatte die feinsten histologischen Einzelheiten der rachitischen Knochenerkrankung bloßgelegt. Die Stoffwechselforschung war mit der Wage jedem Milligramm Kalzium nachgegangen. Und doch trotz des ungeheuren und verschwenderischen Aufwandes an Fleiß und Arbeit konnte man des Gefühles nicht froh werden, daß man es herrlich weit gebracht habe. Die Sphinx der Rachitis erschien, je weiter die Forschung fortschritt, nur um so widerspruchsvoller und rätselhafter. Ihre nosologische Stellung blieb ungeklärt, und auch heutzutage sehen wir die Anschauungen namhafter Kliniker einander direkt widersprechen. So faßt *Czerny* die Rachitis als eine Konstitutionsanomalie auf, und folgerichtig schreibt er der Erblichkeit einen dominierenden Einfluß auf die Entstehung der Krankheit zu. Die Frage,

ob bei einem Abkömmling rachitisfreier Eltern lediglich durch pathogene Einflüsse im extrauterinen Leben Rachitis zustande kommen könne, möchte er mit nein beantworten. *C. Hochsinger* dagegen lehnt in der neuesten Auflage des Handbuches von *Pfaundler* und *Schloßmann* angesichts der Frequenz und geographischen Verbreitungsverhältnisse jede auf der Annahme endogener Ursachen, also einer besonderen Konstitutionsanomalie oder hereditärer Verhältnisse beruhende Lehre ab und mißt rein nur exogenen Ursachen eine Rolle bei der Entstehung der Rachitis bei. Jeder Säugling könne rachitisch werden! Für diese Auffassung könnte scheinbar die Möglichkeit sprechen, durch veränderte äußere Bedingungen jederzeit bei Tieren auf experimentellem Wege Rachitis zu erzeugen. Aber es besteht für uns kein Zweifel, daß wir selbst im Tierexperiment um die Frage der Disposition einzelner Würfe nicht herumkommen. Ähnliche Gegensätze bestehen bei der Infektionstheorie der Rachitis. *M. Klotz* möchte sie ruhig in den Archiven schlummern lassen, da sie doch dem ganzen Wesen der Rachitis äußerst fremd sei. Die Glasgower Schule *Findlays* und *Noël Patons* möchte sie zu neuem Leben erwecken. Auch bei der neuesten Errungenschaft, der Avitaminose-Theorie der Rachitis, stehen sich Freunde und Gegner schroff gegenüber, und diese Lehre erscheint bereits wie eine wenig lebensfähige Frühgeburt.

*Feer* faßt die Rachitis auf als eine Reaktion des wachsenden Organismus bei gewissen nachteiligen Einflüssen, die am deutlichsten in der gestörten Entwicklung des Skelettes zum Ausdruck kommen. Er knüpft damit an die Anschauungen *von Hansemanns* an, der in der Rachitis eine Folge der mit der fortschreitenden Domestikation der Menschheit zusammenhängenden schwächenden Lebensfaktoren sah. Für diese Lehre spricht der Umstand, daß Rachitis bei wilden Völkerschaften und ebenso bei freilebenden Tieren im Gegensatz zu den Bewohnern kultivierter Gegenden und zu gefangengehaltenen wilden Tieren nicht vorkommt. Unter den Schädlichkeiten der Domestikation spielen offenbar eine ganze Reihe von Faktoren mit, und die moderne Forschung ist bestrebt, die maßgebenden herauszuschälen.

*Kassowitz* hat bekanntlich von „respiratorischen Noxen" der verdorbenen „Armenleuteluft" in den Proletarierwohnungen gesprochen, ohne daß es gelang, für ihre ätiologische Bedeutung experimentelle Beweise zu erbringen. *Raudnitz* zog

junge Hunde monatelang in stark ammoniakalischer Luft auf, ohne daß sie rachitisch wurden.

*Findlay* hat das Moment der Bewegungsbeschränkung auf Grund experimenteller Untersuchungen an jungen Hunden als ätiologisch wesentlich erklärt. Doch dürfte diese Ursache, wie *Feer* bemerkt, überschätzt worden sein.

*Feer* suchte durch Betrachtung der geographischen Verbreitung der Rachitis Anhaltspunkte für die Ätiologie zu gewinnen. In verdienstvollen Untersuchungen forschte er persönlich dem Auftreten der Rachitis in Graubünden nach und veranstaltete eine Rundfrage unter den Schweizer Ärzten über die Verbreitung der Rachitis. Er machte dabei die wichtige Feststellung, daß in den Hochalpen Rachitis selten, meist nur bei den Kindern eingewanderter Eltern, auftritt und nur leichte Grade erreicht unter Verhältnissen, bei denen er in der Ebene viel ausgeprägtere Fälle sah. Diese interessante Tatsache führt *Feer* auf die Eigentümlichkeiten des Höhenklimas zurück, auf die viel trockenere und reinere Luft und die viel stärkere *Insolation* in der Höhe. „Die Anzahl der sonnigen Tage in vielen Gegenden des Hochgebirges ist bei weitem zahlreicher als in der Ebene, was gerade dem Winter in Davos und im Oberengadin seinen Charakter verleiht. Auch bei starkem Schnee und sehr tiefem Thermometerstand kann man sich dort tagsüber, ohne zu frieren, im Freien aufhalten, so daß die kleinen Kinder im Winter häufig an die herrliche Sonne gebracht werden, womit eine der wichtigsten Hilfsursachen der Rachitis, der langdauernde Zimmeraufenthalt im Winter und der Mangel an Sonne, wegfällt.“ In der Ebene dagegen macht sich die Schädlichkeit des sonnenarmen Winters, wie *Feer* auch für Basel feststellte, nicht nur in der Frequenz, sondern auch in der Intensität der Rachitis im Frühjahr geltend.

*Feer* macht dabei noch auf eine andere bedeutsame Tatsache aufmerksam, die in neuester Zeit bestätigt worden ist. Der Lichtreichtum in den Schweizer Bergen vermag Schädlichkeiten der Ernährung auszugleichen, welche in der Ebene zweifellos häufig Rachitis zur Folge haben. So erhalten Kinder im Hochgebirge häufig schon in den ersten Lebenswochen unverdünnte Kuhmilch; ferner in Graubünden das sogenannte „Schmalzmus“, einen Brei aus in Butter geröstetem Mehl, einem interessanten populären Vorläufer der berühmt gewordenen Czerny-Kleinschmidtschen Buttermehlnahrung, von der wir wissen, daß sie nicht selten Kraniotabes zur Folge hat.

Ferner sah *Feer* viele und zum Teil sehr ausgesprochene Fälle von Rachitis in Basel bei Familien im Mittelstand, wo die Kinder sorgfältig gepflegt und rationell ernährt waren, dabei wochen- und monatelang nicht aus dem engen, oft sonnenlosen Zimmer kamen, weil die Mütter ängstlich oder immer ans Haus gebunden waren. Dagegen beobachtete *Feer* das Fehlen von Rachitis bei Kindern vom Lande, obschon sie schmutzig gehalten und schon in den ersten Monaten mit Breien gefüttert wurden, dabei jedoch blühend und sonnverbrannt aussahen. *Feer* kam so damals schon zu der Überzeugung, daß die individuelle Ernährung des Kindes in ihrer Bedeutung gegenüber dem Aufenthalt im Freien und im Sonnenlicht zurücktritt.

Es ist von großem Interesse, daß die Beobachtungen *Feers* in neuester Zeit durch Berichte aus Indien völlig bestätigt werden. So studierte *Hutchison* die Verbreitung der Rachitis in Stadt und Bezirk Nasik in Indien. Es bestehen dort zwei scharf getrennte Kasten, eine wohlhabende und eine arme. Bei der wohlhabenden Klasse herrscht die sogenannte Purdah-Sitte, das heißt Frauen und Kinder werden streng abgeschlossen gehalten in den dunklen und muffigen Wohnungen. Bei der ärmeren Kaste dagegen teilen die Frauen und Kinder das Freiluftleben der Männer. Bei beiden Kasten werden die Kinder mindestens ein Jahr gestillt. Bei der wohlhabenden Kaste fand nun *Hutchison* in 24,9% Rachitis, bei der armen nur 4,8%. Dies ist um so auffallender, als die Armen eine weit ungünstigere Kost hatten, besonders was ihren Fett- und Eiweißgehalt betraf. Auch hier wird die mangelhafte Kost durch das Leben im sonnenreichen Freien wettgemacht. Besonders interessant ist auch die Mitteilng *Hutchisons* über das Auftreten von Spätrachitis bei 12—13 jährigen Mädchen, die bei den Wohlhabenden in diesem Alter eingeschlossen werden, während ihre Brüder, die die gleiche Kost genießen, aber frei leben, von Rachitis freiblieben.

*H. Chick, E. Dalyell, M. Hume, H. Makay, H. Henderson Smith* und *H. Wimberger* zeigten des ferneren, daß sich im Sommer keine Rachitis entwickelte bei einer Diät, bei der dies im Winter der Fall war.

Aus dem Studium der geographischen Verbreitung der Rachitis in der Welt ergab sich *Feer* die schon von *Kassowitz* u. a. hervorgehobene Tatsache, daß die Rachitis in den sonnenbeglückten Ländern Asiens (Indien, Japan, China), Afrikas und vielen Ländern Südeuropas selten ist.

Wir sehen, mit welchem Spürsinn *Feer* damals schon als den wesentlichen schädlichen Domestikationsfaktor den Lichtmangel herausfand, dessen Bedeutung für die Entstehung und Heilung der Rachitis erst der neuesten Zeit sicherzustellen vorbehalten blieb.

Während man gegenwärtig geneigt ist, hygienische und nicht diätetische Faktoren die Hauptrolle in der Entstehung der Rachitis spielen zu lassen, drückte sich *E. Schloß* noch 1917 in seiner schönen zusammenfassenden Arbeit über Pathogenese und Ätiologie der Rachitis in dieser Beziehung noch recht skeptisch aus. Er schreibt: „Auch wenn sich nachweisen läßt, daß durch Mangel an Licht, Luft usw. ein Einfluß auf die Mineralbilanz zustande kommt, wie es z. B. von *Raczynski* für das Licht dargetan wurde, so ist damit doch noch längst nicht gesagt, daß diese Stoffwechselwirkung eine direkte sei. Im Gegenteil, man wird in all diesen Fällen die Stoffwechseländerung als eine sekundäre Folge der allgemeinen Konstitutionsänderung ansehen, wie sie wahrscheinlich durch diese physikalischen Faktoren zustande gebracht wird. Mit diesen Worten, Herabsetzung der allgemeinen Vitalität, Konstitutionsverschlechterung, müssen wir vorläufig noch unsere Unkenntnis der Wirkung dieser Momente bemänteln."

*Raczynski* hatte beobachtet, daß im Dunkeln gehaltene Hunde weniger Kalzium und Phosphor, mehr Chlor ansetzten als die im Licht lebenden Kontrollen. Diese interessanten Befunde, auf die *Czerny* in seinen Vorlesungen nachdrücklich hinzuweisen pflegte, fanden nicht die genügende Beachtung. Die Zeit war noch nicht reif.

Das gleiche Schicksal erlitt eine kurze Mitteilung *Diesings* (1913). Er sprach sich schon damals dahin aus, daß seines Erachtens die ungenügende Belichtung während des nordischen Winters eine größere Rolle bei der Entstehung der Rachitis spiele als die Einatmung sauerstoffarmer und mit schädlichen Beimengungen durchsetzter Luft. Er nimmt an, daß sich im Stratum germinativum Malpighi unter dem Einfluß der Sonnenbestrahlung zwei Gruppen von Pigmenten bilden:

1. schwefelhaltige Melanine, die die biochemische Basis zur Erneuerung der Oberhaut bilden, und

2. Fe-haltige Hämosiderine. Letzetere wandern zentralwärts durch die chromatophoren Saftspalten des Unterhautzellgewebes ins Blut und werden als Serumfarbstoffe wieder ge-

funden. Diese enthalten mikrochemisch nachweisbar recht beträchtliche Mengen von Eisen und Kalk. Diese Serumfarbstoffe gehören zu den Luteinen (Lipochromen), die wir in Organen ausgesprochen germinativen Charakters wiederfinden (Eigelb, Corpora lutea, Staubfäden, Pflanzensamen usw.). Der Serumfarbstoff findet sich immer in Bindung mit Fett. Diese Verbindung des eisenhaltigen Hautfarbstoffs mit Kalk und Fett weise mit unverkennbarer Deutlichkeit auf das Knochenmark hin. Im Knochenmark werde der Serumfarbstoff abfiltriert und in seine drei Komponenten zerlegt. Das Eisen diene zur Blutbildung, der Kalk unter Bindung mit Phosphor zum phosphorsauren Kalk zum Ansatz der Knochensubstanz; das Fett gehe in das gelbe und rote Knochenmark über. Wenn auch diesen Angaben ein sehr hypothetischer Charakter anhaftet, so finden wir doch hier zum erstenmal ausgesprochen, daß unter dem Einfluß des Sonnenlichtes in der Haut chemische Stoffe gebildet werden, welche die Knochenbildung beeinflussen. Die betonte Verbindung mit gelben Farbstoffen erinnert an die später aufgestellte Lehre, daß nur gelb gefärbte Fettstoffe den sogenannten Faktor A enthalten, der von vielen als der antirachitische Faktor angesehen wird. Im übrigen dürfte nach den Angaben von *Heß* die Pigmentierung der Haut den Einfluß des Sonnenlichtes auf die Rachitis eher abschwächen. So wurden weiße Ratten, auf Rachitisdiät gesetzt, von Rachitis bewahrt, wenn sie dem Sonnenlicht ausgesetzt wurden; schwarze Ratten bekamen gleichwohl Rachitis. Auf den starken Pigmentgehalt der Haut der Negerkinder führt *Heß* die weite Verbreitung der Rachitis unter ihnen zurück, da dadurch die Strahlen der New Yorker Sonne an ihrer Wirkung verhindert werden.

Die Mitteilungen *Huldschinskys* aus dem Biesalskischen Krüppelheim über verblüffende Erfolge mit Quarzlampenlicht waren erst imstande, die allgemeine Aufmerksamkeit zu erregen und der experimentellen Erforschung der Beziehungen des Lichtes zur Rachitis neue Bahnen zu eröffnen.

*Heß* und *Unger* zeigten an rachitischen Kindern, daß durch kurze Sonnenbestrahlungen ohne jede Diätänderung sowohl klinisch wie röntgenologisch in 3—4 Wochen eine nachweisbare Besserung der charakteristischen Krankheitszeichen erreicht werden konnte.

*Heß* fand später, daß Röntgenstrahlen für die Heilung der Rachitis unwirksam sind. Am nützlichsten für die Verhütung und Heilung der Rachitis erwiesen sich ihm ultraviolette Strah-

len von ganz bestimmter Wellenlänge (290 $\mu\mu$), während größere Wellenlängen weniger wirksam waren.

Auf die Schwankungen in der Besonnung und nicht auf diätetische Faktoren — „Grasmilch", im Winter verabreicht, erwies sich gleich unwirksam wie Heumilch — führen *Heß* und *Unger* die ausgesprochenen jahreszeitlichen Schwankungen im Auftreten der Rachitis zurück. Dabei betont *Heß,* daß die ultravioletten Strahlen des Sonnenlichtes in den ersten drei Monaten des Jahres mehr an Energie einbüßen als die blauvioletten und sichtbaren gelben Strahlen.

Der Effekt der Besonnung ist kein bloß lokaler. *Heß* bedeckte das eine Glied mit nicht lichtdurchlässigem Stoff, das andere nicht und setzte beide der Sonne aus. An beiden Gliedern war die Heilung unter dem Einfluß der Besonnung in gleicher Weise fortgeschritten, als nach einem Monat eine Röntgenkontrolle gemacht wurde.

Es kann somit den Lichtstrahlen nicht nur eine physikalische Wirkung zukommen; es müssen unter dem Einfluß des Lichtes in der Haut chemische Stoffe gebildet werden, die in die Zirkulation gelangen und antirachitisch wirken.

Besonders interessant ist nun der Umstand, daß *Heß* den jahreszeitlichen Lichtschwankungen entsprechende Kurven des Blutphosphatspiegels fand. Dieser war im Januar niedriger als im Dezember, begann plötzlich im April anzusteigen, erreichte seinen Gipfelpunkt im Mitsommer, um dann beim Herannahen des Winters allmählich wieder abzuflachen.

Auch durch Tierexperimente versuchte man diese rätselhaften Verhältnisse weiter aufzuklären. An der Tatsache, daß bei Lichtmangel im tierischen Organismus gewissermaßen eine Transmineralisation zustande kommt, scheint man nicht mehr zweifeln zu dürfen. *Degkwitz* hat jüngst vergleichende Untersuchungen an jungen Hunden mitgeteilt, die teils im Licht, teils im Dunkel gehalten und teils mit vollwertigem Fett (Butter), teils mit nach *Degkwitz'* Annahme minderwertigem, weil Faktor-A-freiem Kokosfett ernährt wurden. Es kam ohne Rücksicht auf die Natur der Fettzulage bei den Dunkeltieren zu genau derselben Umstimmung des Zellbetriebes, gemessen an dem Salzgehalt der Organe und an den Salzbilanzen, nur beim Butterfett in etwas weniger stürmischer Weise wie beim Kokosfett. Zum Beispiel in frischen Knochen wurden gefunden bei:

| | Lichthunden | | Dunkelhunden | |
|---|---|---|---|---|
| | Butter | Kokosfett | Butter | Kokosfett |
| Ca . . | 8,384 | 6,565 | 6,565 | 6,012 |
| P . . . | 3,718 | 2,902 | 2,902 | 2,600 |
| Na . . | 0,300 | 0,197 | 0,197 | 0,217 |
| K . . . | 0,190 | 0,085 | 0,085 | 0,236 |
| Mg . . | 0,060 | 0,150 | 0,150 | 0,082 |

Die Aschenwerte zeigen somit eine Störung des Mineralstoffwechsels im Sinne eines verminderten Ansatzes von Ca und P im Skelettsystem. Nicht stimmt das Verhalten des Mg mit den Verhältnissen bei der Rachitis überein. Interessanterweise fand sich bei den histologischen Untersuchungen der Knochen keine Spur von Rachitis. *Degkwitz* hat damit bestätigt, daß dem Kokosfett, das er in dieser Beziehung, da es Faktor-A-frei war, als minderwertig ansah, eine antirachitische Wirkung zukommt. Es zeigt sich, daß der rachitische Krankheitsprozeß noch etwas mehr ist als eine bloße Transmineralisation.

Für das Zustandekommen der letzteren hat *Degkwitz* eine interessante Arbeitshypothese aufgestellt. Bei Lichtmangel suche der Organismus Ersatz bei dem radioaktiven Kalium, halte dieses zurück und weise dafür das Kalzium ab.

*Heß, Unger* und *Pappenheimer* haben die prophylaktische Wirkung der Sonnenbestrahlung an Ratten studiert. Diät Nr. 84 nach *Sherman* und *Pappenheimer*, bestehend aus Patentmehl 95%, Calc. lact. 2,97%, NaCl 2,0%, Ferr. citric. 0,1%, führt im halbdunklen Raum regelmäßig zu Rattenrachitis. Eine Gruppe von Ratten wurde nun ganz im Dunkelraum gehalten; eine andere gleichernährte Gruppe wurde 15—30 Minuten dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt, wobei das Wetter im April ca. 4—5 Expositionen in der Woche gestattete. Die sonnenbestrahlten Ratten zeigten nach 30—40 Tagen sowohl histologisch wie röntgenologisch keine Zeichen von Rachitis im Gegensatz zu den schwer rachitischen Kontrollen, die im Dunkelraum gehalten waren. Daß Sonnenlicht bei menschlicher Rachitis und bei der analogen experimentell erzeugten Krankheit der Ratten in gleicher Weise wirksam ist, spricht sehr für die Ähnlichkeit der beiden pathologischen Prozesse.

Der Lichtmangel an und für sich ist jedoch nicht als kausaler Faktor zu betrachten. Denn die Rattenrachitis entwickelt sich im Dunkeln nur, wenn ein relativer Phosphormangel in der Diät besteht. Ersetzten die Autoren ein Siebentel des Calc. lact. durch 0,4% sekundäres Kaliumphosphat ($K_2HPO_4$), so daß zu den 86 mmg in der Rachitisdiät enthaltenen P-Mengen noch

75 mmg hinzukamen (= 161 mmg Phosphor auf 100 g Diät), so wurden die so ernährten Ratten auch im Dunkelraum nicht rachitisch. Zusatz von 25 mmg Phosphat war im Dunkeln nicht ausreichend, Rachitis zu verhüten, wohl aber im Licht.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Im Dunkeln: | Diät 84 = 86 m/mg | Phosphat | + 25 m/mg | Phosphat: | Rachitis |
| | „ 84 = 86 m/mg | „ | + 75 m/mg | „ | keine Rachitis |
| Im Licht: | „ 84 = 66 m/mg | „ | + 25 m/mg | „ | „ „ |
| Im Sonnenlicht: | „ 84 = 86 m/mg | „ | + 0 m/mg | „ | „ „ |

Eine kurze Exposition im Sonnenlicht war somit äquivalent wenigstens 75 mmg Phosphat, das heißt der protektiven Zusatzdose zu der phosphorarmen Rachitisdiät.

Diese Versuche zeigen eindringlich die Wichtigkeit der diätetischen Faktoren bei der Entstehung der Rattenrachitis. Der Phosphormangel ist das Primäre. Ein adäquater Phosphorgehalt verhütet auch im Dunkeln die Entstehung der Rachitis bei den Ratten. *Hamburger* hat allerdings eingewendet, daß die Ratte als natürlicherweise im Dunklen lebendes Tier weniger auf das Licht angewiesen sei als die lichtbedürftigen Hunde und Menschen. Immerhin mahnen die interessanten Ergebnisse von *Heß* und seinen Mitarbeitern daran, den Lichteinfluß nicht zu sehr zu überschätzen und den diätetischen Faktoren einen gebührenden Platz einzuräumen.

Die Versuche zeigen ferner in Bestätigung der klinischen Erfahrungen, wie die Belichtung eine Rachitis heilen kann, die diätetischen Ursprungs ist. Die Schlüsse ex juvantibus aus der Heilung der Rachitis durch Sonnenlicht auf die primäre Ursache des Lichtmangels dürfen deshalb nur mit großer Vorsicht gezogen werden und sind nicht immer beweisend.

Es ist sehr merkwürdig, daß Licht und Lebertran in genau gleicher Weise wirken. Auch Lebertran ist imstande, wie wir später sehen werden, in kleinen Dosen, Rachitis selbst bei absoluter Gefangenhaltung und auch beim Lichtmangel zu verhüten. Auch bei der Lebertranbehandlung steigt der Phosphatspiegel im Blut. Auch in anderer Hinsicht zeigt sich eine homologe Wirkung. Wir wissen, daß das Licht in der Natur einen mächtigen Bewegungsreiz für die Organismen bedeutet. Selbst bei Behandlung mit künstlicher Höhensonne ist eine der auffallendsten Wirkungen eine größere Agilität vorher bewegungsunlustiger Kinder (*Eckert*). Andererseits ist eines der ersten Zeichen der Behandlung mit Lebertran, nach meinen Beobachtungen fast noch deutlicher mit autolysierter Hefe oder dem

polyvalenten Vitaminpräparat Metagen, daß vorher ganz lethargische und leicht ermüdende, äußerst bewegungsarme Kinder in einer Art und Weise lebhaft und bewegungslustig werden, welche ihre Umgebung in Erstaunen setzt. (Vgl. auch *Mellanby*, British medical Journal 1922. II, 852.)

Eine sichere Erklärung, warum und wie Licht und Lebertran in gleicher Weise wirken, können wir vorläufig nicht geben. Man hat angenommen, daß der Organismus den fettlöslichen Faktor A nur dann synthetisieren könne, wenn er der katalytischen Wirkung des Lichtes ausgesetzt sei. Diese photodynamische Synthese erfolge in der Haut. Wie wir sehen werden, ist jedoch der fettlösliche Faktor mit dem antirachitischen nicht identisch. Wir müssen ganz abgesehen von einer solchen unbewiesenen Synthese erklären, wieso das Sonnenlicht ein Phosphordefizit der Nahrung ausgleicht und zu einem Anstieg des Blutphosphatspiegels führt.

Da die Lichtstrahlen sehr wenig penetrierende Kraft haben, geht diese Wirkung vermutlich von der Haut selber aus. Durch den Einfluß der Bestrahlung wird die Haut besser durchblutet und zu vermehrter Tätigkeit angeregt. Bei dieser Tätigkeit — es ist dies ein allgemein physiologisches Gesetz und trifft auch für die belichtete Netzhaut zu — kommt es zu einer Permeabilitätsänderung, die durch ausgetretene Phosphorsäure nachweisbar wird. Dadurch kann es zu einer Erhöhung des Phosphatspiegels im Blute kommen. Die gleiche Erklärung trifft auch für vermehrte Muskeltätigkeit zu, der *L. Findlay* und seine Mitarbeiter einen so bedeutenden antirachitischen Effekt zuschreiben. Vermehrte Haut- oder Muskeltätigkeit liefern dem jugendlichen Organismus die Ergänzung an Phosphaten, deren er für die Bildung des Knochenapatits dringend bedarf, wenn das Phosphorangebot in der Nahrung ungenügend ist.

Eine weitere Phosphorquelle stellen die aus den Hautzellen stammenden Nukleinsäuren dar. In der Epidermis nach der Belichtung von *Magnus Möller* vorgenommene histologische Untersuchungen sprechen für eine vermehrte Mauserung der Epidermiszellen. Dabei können aus zugrunde gehenden Zellkernen Nukleine frei werden.

Nun haben *L. Pincussen* und *K. Momferratos* nachgewiesen, daß unter dem Einfluß verschiedener Strahlenarten das Serum der vorbehandelten Tiere stärker Nukleinsäure abbaut als vor der Bestrahlung. Beim Abbau der Nukleinsäuren

wird Phosphorsäure frei, die den Organismus für die Knochenverkalkung verwenden kann.

Die scharfe Fassung des Problems erfordert eine derart streng stoffliche Betrachtungsweise. Daß das Licht noch andere biologische Wirkungen auf den Gesamtorganismus hat, soll damit nicht außer acht gelassen werden.

Auch *Eckstein* und *v. Möllendorf* sprechen von einer besonderen Steigerung der Leistung der Haut nach Bestrahlung und denken im Anschluß an die Untersuchungen *Freunds* und *Gottliebs* an eine allgemeine „Umstimmung" des Organismus durch Abbauprodukte aus dem Zerfall labiler Gewebselemente, ohne dabei die Rolle der Phosphate besonders ins Auge zu fassen.

Wir können ferner zur Stütze unserer Anschauung Beobachtungen von *Mc Collum* und *Nina Simmonds* anführen, welche bei rachitischen Ratten zeigten, daß ganz ähnlich wie Lebertran und Sonnenlicht ein drei- bis fünftägiger Hunger die Heilung der Rachitis anbahnen kann. Es kommt bei den hungernden Ratten, wie bei der Lebertranbehandlung, zur erneuten Ausbildung einer provisorischen Verkalkungszone, während die Kontrollen, die die Rachitisdiät weiter erhalten, nicht die geringste Kalkablagerung zeigen. Im Hunger muß der Körper von seinen eigenen Reserven zehren. Er muß eigene Gewebe desintegrieren; dabei wird Phosphorsäure frei und erzeugt Kalkablagerung im Knorpel. — Diese experimentellen Feststellungen erinnern an die klinischen Befunde *Jundells*. *Jundell* geht von der Hypothese aus, daß die Rachitis infolge der fehlerhaften Bildung endogener Fermente (Hormone) entsteht, verursacht durch die Überlastung der nutritiven Funktionen gewisser endokriner Drüsen bei schlecht gewählter und mastiger Kost. Er hat deshalb seine Rachitisfälle mit relativer Inanition behandelt, indem er pro Kilogramm Körpergewicht nur 65 bis 70 Kalorien Nahrung verabreichte, wobei das Körpergewicht stationär blieb oder absank. Er berichtet, dabei sehr günstige Erfolge gesehen zu haben, besonders bei Kombination mit Lebertran, welcher jedoch unwirksam ist, wenn die Überfütterung weiter andauert.

### *Rachitis und diätetische Faktoren.*

Wenn wir die Bedeutung des Lichtes für die Lehre von der Rachitis als durch die moderne Forschung gut gestützt an-

sehen können, so muß es uns um so mehr befremden, wenn, wie schon *Feer* hervorgehoben hat, die Rachitis in den nordischen Ländern mit den sehr langen und trüben Wintern um so seltener wird, je weiter man nach Norden vordringt, während doch eigentlich das Gegenteil zu erwarten wäre. Wir können uns jedoch diese paradoxe Tatsache erklären. In diesen Gegenden ist Brusternährung die Regel, und die Mütter genießen eine fisch- und tranreiche Nahrung, welche besonders gut mit dem sogenannten antirachitischen Faktor ausgestattet ist. So hat *Mellanby* auf der Insel Lewis (Neue Hebriden) keine Rachitis angetroffen, trotzdem die Wohnungsverhältnisse hygienisch überaus schlechte waren, indem Menschen und Haustiere bunt durcheinander wohnen und Sonnenlicht fehlt. *Mellanby* führt die interessante Beobachtung des Fehlens der Rachitis auf die Ernährungsweise der Bewohner zurück. Ihre Nahrung besteht fast ausschließlich aus Fischen, Eiern, Hafer; von den Fischen wird besonders die Leber bevorzugt, welche eine sehr reiche Quelle von antirachitischem Faktor darstellt. Es ist überaus interessant zu sehen, wie dieser antirachitische Faktor in der Nahrung die Schädlichkeit des Lichtmangels auszugleichen vermag, wie umgekehrt der Genuß des Sonnenlichtes Ernährungsschäden für die Entstehung der Rachitis unwirksam macht.

Dies leitet uns zu der zweiten mächtigen Welle der Anregung über, welche von der Vitaminlehre aus in die Rachitisforschung eingedrungen ist.

*Funk* führte zuerst die Rachitis auf das Fehlen gewisser für den normalen Stoffwechsel unentbehrlicher Substanzen vom Typus der Vitamine zurück. Diese Substanzen finden sich in guter Brustmilch, auch im Lebertran, fehlen dagegen in sterilisierten Milchpräparaten und in den Mehlen. *Funk* nimmt dabei einen mehr indirekten Einfluß des Vitaminmangels auf die Entstehung der Rachitis an. Die Vitamine dienen als Material für endokrine Organe, besonders für Thymus und Epithelkörperchen. Vitamininsuffizienz führe zur Hypofunktion dieser inkretorischen Drüsen und dadurch zu Rachitis und Spasmophilie. In der zweiten Auflage seiner Monographie über die Vitamine reiht *Funk* die Rachitis vorsichtiger in die Ernährungskrankheiten bei Kindern vom Avitaminosentypus mit noch unklarer Ätiologie ein.

Diese neue Konzeption *Funks*, welche die Rachitis als Avi-

taminose auffaßt, hat ohne Zweifel sehr befruchtend und anregend gewirkt, wenn auch die Begründung vielen kritischen Einwänden Tür und Tor offen läßt.

Der erste Autor, der die Funksche Konzeption näher zu präzisieren suchte, war *E. Mellanby*. Auch seine modernen Forschungen über die antirachitische Wirkung gewisser Fette knüpfen an alt Bekanntes an. So zitiert bereits *Feer Cheadle*, welcher glaubte, daß stark mehlhaltige Nahrung zu Rachitis führe, weil dem Organismus dabei zu wenig Fett geboten wurde, und seine Ansicht durch die Beobachtung stützte, daß die bei den Tieren in zoologischen Gärten so häufige Rachitis erfolgreich mit fetter animalischer Nahrung behandelt wird. Auch *Hecquet* (zitiert bei *Feer*) beobachtete häufig Rachitis bei den Tieren zoologischer Gärten und rühmt den sehr günstigen Einfluß fettreicher Nahrung.

*Mellanby* führte jahrelange Untersuchungen über experimentelle Rachitis bei Hunderten von jungen Hunden durch. Er betont, daß gutes Wachstum eine wesentliche Vorbedingung für die deutliche Entwicklung der Rachitis darstellt. Bei einer Diät IV, bestehend aus 250—350 ccm Magermilch, Weißbrot (70% Weizenmehl), Leinsamenöl (10 ccm), Hefe (5—10 g), Orangensaft (3 ccm), NaCl (1—2 g), bekommen ca. 6 Wochen alte Hündchen im Verlauf von ungefähr 6 Wochen ausgesprochene Rachitis: mangelhafte Verkalkung der Knochen, krumme Beine, schlaffe Bänder; Verdickung der Epiphysen, Rosenkranz, Deformation des Thorax; Lethargie; schwieriger Gang, mangelhafter Muskeltonus. Auch die histologischen Veränderungen waren für Rachitis charakteristisch: unregelmäßige Wucherung des Epiphysenknorpels; reichlich osteoides Gewebe. Röntgenologisch zeigte sich an Stelle der normalen scharf begrenzten Epiphysen und Diaphysen der Lebertrankontrollen eine unscharfe Begrenzung der Epiphysen mit Becherform der Diaphysenenden und abnorm reichlicher Knorpelentwicklung zwischen Epiphysen und Diaphysen.

War es so *Mellanby* gelungen, durch eine besondere Diät Rachitis zu erzeugen, so ging er nun daran, zu prüfen, was für Substanzen Rachitis zu verhüten imstande sind. Als Resultat seiner Untersuchungen konnte *Mellanby* die Nahrungsstoffe in zwei Gruppen teilen:

| Rachitis nichtverhütende | | Rachitis verhütende |
|---|---|---|
| Brot ad libitum | Fette | Vollmilch, 500 ccm |
| Hafer | | Lebertran |
| Reis | | Butter |
| Magermilch ad libitum | | Schweinefett |
| Hefe, 10—20 g pro Tag | | Olivenöl |
| Orangensaft, 5 ccm | | Erdnußöl |
| Leinsamenöl | | Speck |
| Babassuöl | | Kokosnußfett |
| Gehärtetes Fett | | Baumwollsaatöl |
| Kalziumphosphat | Extraktstoffe | Fleisch |
| NaCl | | Fleischextrakt |
| Fleischprotein | | Malzextrakt (20 ccm) |
| Milchprotein | | |

Unter den geprüften Fetten erwies sich der Lebertran als das beste Rachitisprophylaktikum. Talg und Butter hatten ebenfalls mächtigen Einfluß auf die Verkalkung. Speck ist arm im Vergleich mit dem Talg (Nierenfett?). Die antirachitische Wirkung ist besonders an die animalischen Fette gebunden. Unter den vegetabilischen Fetten erwiesen sich Erdnuß- und Kokosnußfett als die besten, denen sich mit immer geringerem Wirkungsgrad Rapssamen, Baumwollsaatöl, Palmkerne, Olivenöl, Leinsamen und Babassuöl anschließen. Gehärtete Fette sind arm an antirachitischem Stoff.

Der rachitisverhütende Einfluß des Butterfettes machte auf *Mellanby* solchen Eindruck, daß er zu fogendem Schluß kam: „Die Übereinstimmung in der physiologischen Wirkung scheint mir streng zu beweisen, daß die Substanz, welche in Fetten enthalten ist, und die Knochenverkalkung fördert, identisch ist mit dem fettlöslichen Faktor A, welcher bei Ratten das Wachstum stimuliert." Dieser Schluß wurde ferner dadurch nahegelegt, daß *Mellanby* seine Rachitisdiät mit Faktor B (Hefe) und Orangensaft (Faktor C) ausgestattet hatte; so konnte, da andere akzessorische Nährstoffe nicht bekannt waren, nur noch der Faktor A in Frage kommen.

Es dürfte dies jedoch ein Trugschluß sein, der von der petitio principii ausgeht, daß die Rachitis eine Avitaminose sei, was erst noch zu beweisen wäre. Ferner sind wahrscheinlich die Wachstumsfaktoren A und B, der antiskorbutische Faktor C nicht die einzigen akzessorischen Nährstoffe; spricht doch *Ragnar Berg* noch von einem Komplettin D und erst noch von einem eigentlichen Funkschen Vitamin, das die Beriberi polyneuritis heilt und vom Wachstumsfaktor B abzutrennen ist.

Die Möglichkeit weiterer Differenzierungen ist nicht ausgeschlossen.

Des ferneren erwiesen sich in den Untersuchungen *Mellanbys* Fette als antirachitisch wirksam, welche überhaupt keinen Faktor A enthalten, z. B. Kokosnußfett. Gleiches gilt auch vom Fleisch (nach *Mc Collum*). Dagegen verändert die Einführung des Fleisches in die Diät das Verhältnis zwischen P und Ca zugunsten des ersteren, was für die Ätiologie der Rachitis von großer Bedeutung ist. *Mellanby* scheint den Veränderungen des Gehalts an Mineralstoffen in der Diät zu wenig Beachtung geschenkt zu haben (*Mc Collum* u. a.).

Später hat *Mellanby* bekanntlich seinen Absolutismus bezüglich des rachitiserzeugenden Einflusses des Faktor-A-Mangels derart modifiziert, daß die Rachitis nicht direkt mit diesem Zusammenhange, sondern von einer Korrelationsstörung der einzelnen Nahrungskomponenten abhängig sei. Zwischen Kohlehydraten und Proteinen (Fleisch, Kasein) bestehe ein Antagonismus, indem die Kohlehydrate (Breiernährung) die Entwicklung der Rachitis fördern, die Proteine dagegen sie hemmen. Die Darreichung einer größeren Quantität Fleisch und Kasein könne so den schädlichen Einfluß der Kohlehydrate kompensieren. Immer sei jedoch die Gegenwart eines antirachitischen Vitamins notwendig.

Hier setzt jedoch die Kritik von seiten der klinischen Erfahrung der Kinderärzte ein, als deren erster erfolgreicher Wortführer in Deutschland *Klotz* aufgetreten ist. Im Gegensatz zu den experimentellen Untersuchungen *Mellanbys* erwies sich einseitige Überfütterung mit Milch und sogar besonders mit roher Vollmilch (*Czerny*) nach der klinischen Beobachtung als eine Hauptursache der Rachitis (Milchrachitis). *Feer* betont, wiederum in strengem Gegensatz zu *Mellanby*, die Seltenheit der Rachitis beim Mehlnährschaden. Er beobachtete tadelloses Knochengerüst bei ausschließlich mit Kindermehlen ernährten Kindern und empfiehlt als beste diätetische Prophylaxe der Rachitis eine richtige Zusammenstellung und Menge der Nährstoffe unter Reduktion der Milch auf 400—500 g pro die, Zusatz von Kohlehydraten und frühzeitiger vegetabiler Beikost, welche die Kalkbilanz aus einer negativen leicht in eine positive verwandle.

In der Tat haben Stoffwechseluntersuchungen von *L. F. Meyer*, *Rothberg* und besonders *Orgler* ergeben, daß der Zusatz von Fetten, besonders auch Vollmilch ungünstig auf die

Kalkausnutzung und dadurch rachitisfördernd wirkt, und zwar durch Kotverluste in Form von Seifen. Im Gegensatz zu den obigen Anschauungen *Mellanbys* konnten *Dibbelt, Tada, Howland* und *Marriot* einen günstigen Einfluß des Kohlehydratzusatzes auf den Kalkstoffwechsel nachweisen, was mit der klinischen Erfahrung der günstigen rachitishemmenden Wirkung dieser Maßnahme gut übereinstimmt.

*Heß* und *Unger* versuchten die Mellanbyschen Experimente an fünf Kindern im Alter von 5—12 Monaten nachzuprüfen. Sie ernährten sie ca. zwei Jahre mit folgender Diät: 180 g Kristalak (getrocknete Magermilch mit 0,2% Fett), 30 g Rohrzucker, 15—30 g autolysierte Hefe, 15 ccm Apfelsinensaft, 30 g Baumwollsaatöl und Grütze (besonders für ältere Kinder). Die Kinder zeigten etwas verlangsamtes Wachstum, Schmelzdefekte der Zähne, Verzögerung des Gehvermögens, geringe Resistenz gegen Infekte, aber, wie *Funk* selbst bezeugt, keine klinischen Zeichen von Rachitis.

Wenn nun auch der Einwand *Hopkins*, daß obige Diät nicht ganz frei von Faktor A sei, indem z. B. Magermilch, ebenso Baumwollsaatöl Faktor A enthalte, zweifellos zutrifft, so ändert das nichts am Ergebnis des Versuches, da auch Mellanbys Rachitisdiät nicht ganz ohne Faktor A war, wie dieser Autor neuerdings selber zugibt. *Funk* meint, diese Versuche zeigen nur, wie gering die Bedürfnisse an Faktor A sein können, wenn Eiweiß, Salze, Vitamine B und C nichts zu wünschen übrig lassen. Man muß sich nur wundern, daß *Mellanby* bei jungen Hunden so schwere Rachitis erzeugen konnte, während beim Menschen eine ganz ähnlich zusammengestellte Diät keine Rachitis zur Folge hatte. Umgekehrt sehen wir bei einseitiger Ernährung oder Überfütterung mit der Faktor-A-reichen Vollmilch schwerste Rachitis bei Kindern entstehen. Das ist für die Lehre vom Faktor-A-Stoffmangel, auch wenn, wie das *Mellanby* neuerdings tut, nur ein relativer Defekt ins Auge gefaßt wird, ein unlösbarer Widerspruch.

Zu ganz ähnlichen Schlußfolgerungen kamen *Noël Paton, Findlay* und *Watson*[1]) auf Grund experimenteller Untersuchungen an jungen Hunden, welche den Ergebnissen *Mellanbys* widersprechen. Sie konnten bei jungen Hunden mit einer Faktor-A-reichen Diät (reichlich Vollmilch) Rachitis erzeugen; andererseits gelang es ihnen, junge Hunde bei Faktor-A-armer

---

[1]) British medical Journal. 1918. II. 625 u. 1921. I. 594.

Diät rachitisfrei aufzuziehen (Magermilch und Brot), wenn sie frei gehalten waren.

*Shipley, Mc Collum* und Mitarbeiter konnten bei Ratten nur dann Rachitis hervorrufen, wenn das Angebot an Faktor A und Phosphor ungenügend war, nicht jedoch bei einem Mangel an Faktor A allein.

Da *Mellanbys* Rachitisdiät nicht als frei von Faktor A anzusehen war, so mußte es in der Tat von besonderem Interesse sein, Untersuchungen mit einer aus möglichst gereinigten Faktor-A-freien Nahrungstoffen zusammengesetzten Diät anzustellen. *Heß, Mc Cann* und *Pappenheimer* ernährten junge Ratten mit folgender Faktor-A-freier Diät:

| | |
|---|---|
| Kasein (alkohol-ätherextrahiert) . . . . . . . | 21 % |
| Reisstärke . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 57 % |
| Salzmischung . . . . . . . . . . . . . . . . . | 5 % |
| Crisko (Faktor A freies Fett) . . . . . . . . | 17 % |
| Hefeextrakt (Faktor B) . . . . . . . . . . . | 60 m/mg. |

Nach zwei Monaten zeigten die Tiere Wachstumsstillstand, etwas später Gewichtsverlust und Xerophthalmie; vorzeitig trat der Tod ein.

Bei einer Dauer der Faktor-A-freien Ernährung von 82 bis 175 Tagen ergab sich bei den Versuchstieren sowohl röntgenologisch wie histopathologisch ein vollständiges Fehlen von Rachitis. Das Skelett war in jeder Hinsicht normal. Keine Deformation des Thorax, keine winklige Verbiegung der Knochenknorpelgrenzen, keine multiplen Infraktionen, wie sie sonst für die Rachitis der Ratten charakteristisch sind und bei richtiger Rachitisdiät schon nach 34—41 Tagen deutlich nachweisbar werden. Keine Biegsamkeit und Verkrümmung der Knochen. Keine Epiphysenverdickung. Die Knorpelwucherungszone zeigte in striktem Gegensatz zur Rachitis eine ausgesprochene Wachstumshemmung; sie erschien sehr schmal, oft nicht mehr als 2—3 Zellen hoch. Diese Zone war intensiv verkalkt. Die einzige pathologische Veränderung war der defekte Charakter der primären Spongiosa in der subchondralen Zone mit unregelmäßiger Anordnung der sonst parallel verlaufenden längs gestellten Knochensparren; jedoch fehlte Osteoid vollständig. Es zeigte sich ein gewisser Mangel an aktiver Osteogenese; aber in keinem Fall waren rachitische Veränderungen nachzuweisen.

Diese Befunde von *Heß* und seinen Mitarbeitern können

wir auf Grund eigener Untersuchungen bestätigen. Wir verwandten die folgende vitaminfreie Testnahrung:

| | |
|---|---|
| Kasein | 18 % + 5—20 % Speck |
| Weizenstärke | 56 % |
| Agar | 2,3 % |
| Rohrzucker | 20 % |
| Salzmischung v. McCollum u. Davis | 3,7 % |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| NaCl | 5,19 | $PO_4HK_2$ | 28,62 | Calc. lact. + 5 $H_2O$ | 39,00 |
| $MgSO_4$ | 7,98 | $(PO_4)_2CaH_4 + H_2O$ | 16,20 | Ferr. citr. | 3,54 |
| $PO_4NaH_2$ | 10,41 | | | Spuren Jod | |

Die von *Wegelin* erhobenen histologischen Befunde ergaben ebenfalls das Fehlen jeglicher rachitischer Veränderungen. Ein Vergleich des histologischen Bildes[1]) der Knochenknorpelgrenze einer vitaminfrei ernährten Ratte mit der im Wachstum völlig gehemmten, höchstens fünf Zellen hohen Knorpelwucherungszone, dem gänzlichen Fehlen der bei Rachitis so auffallenden Knorpelquellung, der gut verkalkten provisorischen Verkalkungszone mit den in dieser Arbeit abgebildeten Verhältnissen bei der experimentellen Rattenrachitis zeigt den gewaltigen Unterschied auf das deutlichste.

*Wengraf* hat gegen die Heßschen Versuche eingewendet, die histologischen Bilder, die *Heß* nach so langer Versuchsdauer erhalten habe, entsprächen einem Abheilungsstadium der Rachitis, mit anderen Worten das zugehörige rachitische Stadium sei dem betreffenden Autor entgangen.

Dem muß jedoch nach unseren Beobachtungen entschieden widersprochen werden. In unseren Versuchen mit oben genannter vitaminfreier Diät haben wir das so prägnante Bild der Rattenrachitis in keinem Stadium des Versuches gesehen. Niemals traten z. B. die so deutlich erkennbaren Epiphysenverdikkungen der Vorderbeine, niemals die für die Rattenrachitis charakteristischen Lähmungserscheinungen in den hinteren Extremitäten auf.

Schon 1921 hat *Glanzmann* in einem Vortrag darauf hingewiesen, daß die Entstehung der Rachitis nicht an das Fehlen, sondern geradezu an das Vorhandensein des Wachstumsfaktors A in der Diät gebunden sei. Denn nach den experimentellen Erfahrungen führt der Mangel an Wachstumsfaktor A zu Wachstumsstillstand, und dieser übt eine hemmende Wirkung auf die Entstehung der Rachitis, dieser Krankheit des *wachsenden* Skelettes, aus.

[1]) Siehe Czerny-Festschrift, Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 25, S. 191.

Den Einwand *Mellanbys*, dem Faktor A komme mehr eine wachstumsregulierende als eine wachstumsfördernde Wirkung zu, können wir nicht gelten lassen. Allerdings läßt sich die Wirkung des Faktors A z. B. in Butter oder Lebertran nur bei gleichzeitiger Gegenwart des Faktors B erkennen. Dann gilt aber auch für den Wachstumsfaktor A, wie wir noch sehen werden, das Gesetz des Minimums, und das Wachstum folgt in gewissen Grenzen proportional der Erhöhung des Faktor-A-Gehalts in der Diät.

Unsere logischen Überlegungen sind durch die schönen klinischen Beobachtungen von *C. E. Bloch* in Kopenhagen seither bestätigt worden. Einmonatiges Fehlen von A-Stoff erzeugt bei Kindern eine konstitutionelle Krankheit, die von *Bloch* sogenannte Dystrophia alipogenetica. Sie äußert sich in Wachstumshemmung, herabgesetzter geistiger und körperlicher Vitalität und verminderter Widerstandfähigkeit gegenüber Infektionen. Spezifisch ist für diese Dystrophie eine besondere und eigenartige Augenerkrankung, die Xerophthalmie, wie sie besonders auch aus den Tierexperimenten bekannt ist.

*Bloch* sah in den Jahren 1912—1921 77 Fälle von Xerophthalmie bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis zu 10 Jahren. Von den 77 Kindern waren 65 3 Monate bis 3 Jahre alt, also im Rachitisalter. Die Beobachtungen wurden im Laufe der Wintermonate, zur Zeit der floriden Rachitis, gemacht. Nur in 12 Fällen fand *Bloch* Rachitis leichteren Grades vor, trotzdem die Kinder in geschlossenem Raum und im Lichtmangel des nordischen Winters, in ärmster Umgebung lebten. *Bloch* schreibt ausdrücklich, die Entwicklung der Rachitis sei ihm gleichsam angehalten erschienen, weil die durch den A-Stoffmangel ausgelöste Wachstumshemmung einigen rachitischen Knochenveränderungen entgegenwirke. In 13 Fällen fand sich eine Schwellung der chondrokostalen Epiphysenlinien, deren rachitische Natur nach *Bloch* jedoch in Ermangelung von Röntgenogrammen und histologischen Untersuchungen nicht sichersteht.

Die übrigen 40 Kinder waren vollständig rachitisfrei. Die statischen Funktionen waren recht gut. In 4 Fällen wurde auch durch die Sektion die Abwesenheit von Rachitis sichergestellt.

Diese sorgfältigen Beobachtungen *Blochs* sind außerordentlich bedeutsam und beweisend für die These, daß der Mangel an Wachstumsfaktor A als Ursache der Rachitis nicht in Betracht kommen könne.

Butterfett ist reich an Wachstumsfaktor A. Bei mehrwöchiger Behandlung rachitischer Kinder mit 2 × 15 g Sahne konnte *Bloch* keinen Einfluß auf die Rachitis feststellen; wohl aber beobachtete er deutliche Heilungsvorgänge bei Darreichung von nur 2 × 5 g Lebertran. Diese klinische Erfahrung spricht ebenfalls für die auf Grund von Tierexperimenten gewonnene Auffassung *Mc Collums, Simmonds, Beckers* und *Shipleys*, daß es einen akzessorischen Nährstoff gebe, der von dem Wachstumsfaktor A (der auch Xerophthalmie heilt) verschieden sei. Dieser antirachitische Stoff finde sich in der Butter nur sehr spärlich, während umgekehrt Lebertran sehr reich an dieser Substanz sei. *Bloch* macht auch darauf aufmerksam, daß der Lebertran eigentlich ein Organpräparat darstelle und auch andere wirksame Stoffe als den Faktor A enthalten müsse.

*Experimentelle Rachitisdiät. Rachitische Stoffwechselstörung. Lebertranwirkung.*

Die Wirkung des Lebertrans sowohl prophylaktisch wie kurativ wurde von *Mc Collum, Simmonds, Shipley* und *Park* bei der experimentellen Rachitis der Ratten studiert.

Auch *Mc Collum* und seine Mitarbeiter haben betont, daß Rachitis sich nur entwickelt, wenn das Wachstum der Ratten garantiert ist. Die von ihnen angegebenen Diätformen können deshalb nicht so arm an Wachstumsfaktor A gewesen sein, wie die Autoren früher geneigt waren anzunehmen. Denn um ein gutes Wachstum zu ermöglichen, ist die Faktor-A-Menge gar nicht so gering; jedenfalls ist sie größer als die zur Verhütung der Xerophthalmie erforderliche. Eine Diät, welche, wie wir sehen werden, der Forderung, gutes Wachstum zu gestatten, genügt, wurde von *Mc Collum* und seinen Mitarbeitern in folgender Weise angegeben und auch unseren Versuchen als Rachitis erzeugende Testnahrung zugrunde gelegt.

| | |
|---|---|
| Ganze Weizenkörner | 33% |
| Ganze Maiskörner | 33% |
| Gelatine | 15% |
| Weizengluten | 15% |
| Na Cl | 1% |
| Calc. carbon. | 3% |

100 g dieser Diät enthalten nach *Mc Collum:*

| | | |
|---|---|---|
| Ca = 1,221 g | normales Optimum | 0,6% |
| P = 0,3019 g | normales Minimum | 0,4146% |

Das Gewichtsverhältnis Ca zu P beträgt 4,04 : 1.
Nach Atomgewicht Ca zu P beträgt 1 : 0,319.

Durch diese relativ phosphorarme Diät läßt sich bei einem erheblichen Überschuß an Kalk bei Ratten mit großer Regelmäßigkeit schwerste Rachitis im Experiment erzeugen.

Das Phosphordefizit ist jedenfalls nicht so groß, als daß der Organismus nicht zur Not mit einem solchen unterminimalen Angebot auskommen könnte. Das Wesentliche erblicken wir gerade im Kalküberschuß durch Zusatz von Kalziumkarbonat. Wir wissen nämlich aus Versuchen am Menschen, daß man durch Zusatz von $CaCO_3$ zu der animalischen Kost eine beträchtliche Steigerung der Phosphorausscheidung in den Fäzes erreichen und dem Organismus dadurch Phosphorsäure entziehen kann. So hat *v. Noorden* schon in der ersten Auflage seiner Pathologie des Stoffwechsels (1893) auf Grund einiger älterer Befunde und neuerer eigener Versuche festgestellt, daß das Kalzium, besonders in Form der schwerlöslichen Verbindungen, wie Ca-Karbonat, Phosphorsäure im Darm festhält, und daß man mittels kohlensauren Kalkes die Phosphorsäure des Harns stark vermindern kann. Da eine Steigerung der Phosphorausscheidung im Darm auch dann beobachtet wird, wenn die Kost reichlich Kuhmilch enthält, so glauben *Czerny* und *Keller*, daß auch bei der Milch der $CaCO_3$-Gehalt die Ursache sei. Jedenfalls ist die Kuhmilch ein sehr kalkreiches Nahrungsmittel; sie enthält mehr Ca als das Kalkwasser der Pharmakopoë und mehr als viermal so viel wie die Frauenmilch. Dieser hohe Kalkgehalt ist imstande, dem Körper Phosphorsäure zu entziehen, und wir verstehen, weshalb bei künstlicher Ernährung mit Kuhmilch Rachitis so viel häufiger zustandekommt als beim Brustkind.

Gerade die neueren Forschungen legen nämlich für die Entstehung der Rachitis ein weit größeres Gewicht auf eine primäre Störung des Phosphorstoffwechsels, während man bis jetzt den Ca-Stoffwechsel zu einseitig in den Vordergrund geschoben hat. Sie bestätigen somit die Angaben *Schabads*, welcher in Stoffwechselversuchen bei Rachitis das Phosphordefizit größer fand als das entsprechende Kalziumdefizit.

Zu dieser Einschätzung mußte man gelangen, weil man bei der Rachitis, sowohl bei Kindern wie im Tierexperiment, charakteristische Abweichungen der anorganischen Blutchemie von der Norm feststellen konnte. Diese bestanden darin, daß man im Stadium der floriden Rachitis nur eine geringe Erniedrigung des Gesamtserumkalkes und eine im Verhältnis weit stärkere Abnahme des Serumphosphors fand (*György*).

Das Verdienst, diese für die ganze Lehre der Rachitis außerordentlich bedeutungsvolle Tatsache festgestellt zu haben, gebührt *Howland, Marriot, Kramer* und *György. Howland* und *Marriot* haben eine lange Reihe von Untersuchungen des Serums rachitischer und nichtrachitischer Kinder veröffentlicht, welche keine deutliche Verminderung des Ca-Gehalts bei Rachitis zeigen. *Howland* und *Kramer* wiesen eine ausgesprochene Verminderung der anorganischen Phosphate im Serum rachitischer Kinder nach. Die Blutkalkwerte waren schwankend und zeigten im Gegensatz zu den Phosphaten nur eine leichte Neigung zur Erniedrigung. In *Györgys* Untersuchungen betrug der Ca-Wert bei Rachitischen im Mittel 8,5 mmg % statt normal bei Säuglingen 10,1 mmg %, bei Erwachsenen 9,4 mmg %. Dagegen fanden *György* und *Freudenberg* bei Rachitis einen Wert von 2,4 mmg % anorganischen Serumphosphor statt normal 5,2 mmg %, ein Wert, der sich sehr gut mit dem von den amerikanischen Autoren gefundenen von 5,4 mmg % deckt.

Die Tatsache, daß im Blutplasma normalerweise fast doppelt so viel Ca vorhanden ist wie Phosphor ($CaO = 14$ mmg %, $P_2O_5 = 7,5$ mmg %), führten nun *Noël Paton* zu der Ansicht, daß Kalzium und Phosphorsäure auf völlig getrennten Wegen zu den Knochen gelangen und erst dort mit der Ossifikation in Beziehung treten. Zur Stütze dieser Anschauung führt er des ferneren an, daß der Kalk für die Knochen des Hühnchens aus dem Ca-Karbonat der Eischale stamme, während die Phosphorsäure aus dem Eidotterlezithin geliefert wird. *Haines* habe den Reichtum P-haltiger Fette in der Leber des Hühnchens, in Form isotroper Tröpfchen, während der ersten zwei Wochen beschrieben und finde, daß in der dritten Woche anisotrope Tröpfchen von Cholesterolestern der Fettsäuren ihren Platz einnehmen. Das Lezithin wurde gespalten. An Stelle des Glyzerophosphates oder einer anderen Verbindung, die an der Ossifikation sich beteilige, trete Cholesterol in Esterkombination mit den Fettsäuren.

Für die Annahme, daß die Verbindung von Kalzium und Phosphorsäure erst erfolge, wenn der Knochen erreicht sei, spreche auch die Tatsache, auf die *Freudenberg* und *György* ebenfalls hingewiesen haben, daß Ca und Phosphorsäure sich auch bei anderweitigen Verkalkungsprozessen im Körper in gleichen Verhältnissen binden wie im Knochen. So finde sich z. B. beim Atherom zunächst beträchtlich Lezithin, Cholesterol

und Fettsäuren. Tritt Verkalkung ein, so vermindert sich das Lezithin, indem die Phosphorsäure austritt und mit dem Ca verbindet, während sich andererseits Cholesterolester der Fettsäuren bilden.

So kommt *Noël Paton* dazu, dem Lezithin als Phosphorsäureüberträger eine sehr wichtige Rolle bei der Ossifikation zuzuschreiben. Er kann zur Stütze seiner Anschauungen darauf hinweisen, daß die Phosphate der Knochen beim Hühnchen und beim Salm aus dem Lezithin des Eidotters stammen; ferner ist bekannt, daß im Knochenmark reichlich Lezithin vorhanden ist, und zwar um so mehr, je jünger die Tiere sind. Mit fortschreitendem Wachstum vermindert sich die Lezithinreserve im Knochenmrk.

Wir wissen, daß der Organismus Lezithin selber zu synthetisieren vermag. Als Ort dieser Synthese müssen wir wahrscheinlich schon die Darmwand ansehen, während im Hunger Lezithin in großer Menge in der Leber gespeichert wird, und damit auch die Phosphorsäure.

Für die Synthese des Lezithins braucht der Organismus:

1. Glyzerol;
2. Fettsäureradikale;
3. Phosphorsäure;
4. Cholin.

Ganz besonders interessieren uns die Fettsäureradikale; Fettsäuren verschiedenster Art, gesättigte und ungesättigte in wechselnden Kombinationen, können hier für die Synthese des Lezithins in Betracht kommen. Nun bestehen eigentümliche Beziehungen der Fette zum Phosphorstoffwechsel. Während ein Überschuß an Kalk zu vermehrter Phosphorsäureausscheidung im Darm führt, beobachten wir die umgekehrte Wirkung, also eine Verminderung, unter dem Einfluß der Fette. Die Fette sind imstande, die Phosphorsäureresorption zu verbessern. Es liegt nahe, anzunehmen, daß dies dadurch geschieht, daß sich phosphorsäurehaltige Lezithine bilden. Damit kämen wir zu einer verhältnismäßig einfachen Erklärung des antirachitischen Einflusses gewisser Fette. Wir brauchen bloß anzunehmen, daß sich nicht alle beliebigen Fettsäureradikale gleich gut für die Synthese derjenigen Lezithide eignen, die der Organismus für die Knochenbildung braucht, um die Verschiedenheit in der Wirkung der einzelnen Fettarten zu erklären, ohne daß wir gezwungen sind, besondere fettlösliche Vitamine anzunehmen.

Es ist klar, daß die Lezithinbildung behindert werden muß, wenn dem Organismus zu wenig Phosphorsäure zur Synthese zur Verfügung steht. Aber ganz abgesehen von der Wichtigkeit der Phosphorlezithide für den Aufbau der Knochen müssen sich wegen der großen Wichtigkeit der Phosphorverbindungen für das Leben des gesamten Organismus aus einem Phosphormangel schwerstwiegende Folgen ergeben.

In der Pflanzenphysiologie hat sich, wie schon seit langem sehr gewürdigt wird, gezeigt, daß Zellen zwar ohne P-Zufuhr leben und sowohl Stärke und Eiweiß bilden können, daß aber für die Ernährung der Zellkerne und damit für Wachstum und Teilung der Zellen Phosphorzufuhr unentbehrlich ist. Auch für den tierischen Organismus ist ohne Phosphorzufuhr eine Erhaltung des Lebens unmöglich. (Siehe *Czerny* und *Keller*, Des Kindes Ernährung usw. II. Bd. S. 692.)

Die Phosphorsäure im besonderen spielt eine wichtige Rolle bei der Gärung wie bei der Atmung. Bei beiden tritt sie intermediär gleichsam als Katalysator auf. Das Koferment von Atmung und Gärung ist wesensgleich und wechselseitig ersetzbar. Bei einem Mangel an Phosphorsäure müssen somit auch die Vorgänge der Zellatmung leiden. Die Folge wird eine Azidose sein, wie sie *Freudenberg* und *György* und unabhängig von ihnen *Hodgson* nachgewiesen haben. Untersuchung des Blutes hat zwar bei Rachitis keine Abweichung der H-Ionenkonzentration ergeben, doch wohl nur deshalb, weil die Abweichung so gering ist, daß sie durch unsere physikalisch-chemische Methode nicht nachweisbar ist. Man muß sie infolgedessen auf indirektem Wege aus der Erniedrigung der Alkalireserve des Organismus erschließen, welche sich in Veränderungen der Atmung und der veränderten Ausscheidung von Säure, Alkali und Ammoniak durch die Nieren äußert.

Ist zuviel Säure im Blut, so muß mehr $CO_2$ durch die Lungen ausgeschieden werden, was sich in einer Hyperpnoë kundtut. *Engel* hat neulich in Deutschland Fälle von Rachitis bei Kindern beschrieben, welche dauernd dyspnoisch sind und unter den Erscheinungen akuten Lufthungers sterben.

Bei schwerer experimenteller Rachitis der Ratten haben wir die gleiche auffallende Hyperpnoë in den Spätstadien der Erkrankung beobachtet. Der Exitus erfolgt, nachdem Erscheinungen der großen Atmung vorangegangen sind.

Im Urin hat man bei rachitischen Kindern eine vermehrte Ausscheidung von Phosphaten, und zwar mehr Mono- als Di-

phosphaten, gefunden. Die vermehrte Ausscheidung der sauren Phosphate erfolgt, um das Blutgleichgewicht der Ionen herzustellen.

*Hodgson* untersuchte den Urin einer Reihe rachitischer und nichtrachitischer Kinder auf die Alkalireserve, indem er die Menge von Na-Bikarbonat bestimmte, welche nötig war, um die saure Reaktion des Urins in eine alkalische zu verwandeln. Bei florider Rachitis fand er den Harn immer noch sauer, trotzdem er über 20 „grains" = 1,2 g den Kindern verabreicht hatte, während bei normalen 5—10 „grains" = 0,3—0,6 g Na-Bikarbonat zur Alkalisierung des Urins ausreichten.

Ketose (Azetonausscheidung), welche besonders die diabetische Azidose begleitet, war bei Rachitis meist nicht nachweisbar.

Wir wissen, daß eine Steigerung der Oxydationsprozesse dem Wachstum vorausgeht. Eine Beeinträchtigung der Zellatmung muß deshalb schließlich auch zu Wachstumshemmung führen.

Eine ganz besondere Bedeutung haben die Phosphate ferner für den Aufbau des Betriebsstoffes der Muskeltätigkeit, des Laktazidogens (= Hexosediphosphorsäure). Bei der Muskeltätigkeit entsteht sowohl Milchsäure als Phosphorsäure. Bei der oxydativen Erholungspause tritt eine erneute Synthese des Laktazidogens aus den Spaltprodukten auf. Mangel an Phosphaten äußert sich in der lähmungsartigen Schwäche der rachitischen Muskulatur. Phosphorarm ernährte Tiere bekommen, wie wir auch bei den Ratten beobachtet haben, schwere Lähmungen.

Es ist anzunehmen, daß auch die größte Stoffwechseldrüse des Organismus, die Leber, durch den rachitischen Krankheitsprozeß in Mitleidenschaft gezogen wird. Wir wissen darüber noch heute nichts. Auf eine Schädigung der Leber könnte die hohe Ammoniakausscheidung hinweisen; denn *Hodgson* hat gezeigt, daß dieselbe hoch bleibt, auch wenn der Urin durch Na-Bikarbonatzufuhr alkalisch gemacht wird. Somit kann die erhöhte Ammoniakausscheidung nicht nur von der Azidose abhängig sein. Für eine pathogenetische Bedeutung einer Störung der Lebertätigkeit bei der Rachitis spricht auch die prophylaktische und heilende Wirkung des aus Fischlebern gewonnenen Trans.

*Mc Collum* und seine Mitarbeiter haben gezeigt, wie wir bestätigen werden, daß Lebertran an und für sich, das heißt

ohne Phosphorzusatz, in der kleinen Dose von 2% obiger Rachitisdiät die Entwicklung der experimentellen Rattenrachitis hintanzuhalten vermag. Bekanntlich hat *Kassowitz* dem Lebertran an und für sich keine spezifische antirachitische Wirkung zugeschrieben und ihm lediglich als ein geeignetes Lösungsmittel für den als antirachitisch wirksam angesehenen molekularen Phosphor verwendet. Die Stoffwechselversuche von *Schabad*, *Schloß* und *Frank* haben jedoch bereits sichergestellt, daß der Lebertran an und für sich antirachitisch wirkt, der Phosphorzusatz somit entbehrlich ist.

Die Wirkung des Lebertrans kann auch nicht auf seinen natürlichen Gehalt an Phosphor zurückgeführt werden. Das ergibt sich unzweideutig aus der Betrachtung der quantitativen Verhältnisse bei der *Mc Collum*schen Versuchsanordnung. Es besteht nach diesem Autor ein Defizit von mindestens 0,1127 Phosphor pro 100 g der Nahrungsmischung. Der Lebertran enthält nach den älteren Analysen *de Yonghs* ca. 0,05% $P_2O_5$ oder ca. 0,0385% Phosphor. In 2 g Lebertran, die 98 g der Nahrungsmischung zugesetzt werden, sind somit nur 7 dmmg Phosphor enthalten, während das Defizit ca. 113 mmg ausmacht. Es handelt sich somit um Dosen, welche weder Aufgabe noch Fähigkeit haben, den Phosphorgehalt des Körpers unmittelbar zu erhöhen.

Noch erheblich kleiner erscheint der Phosphorgehalt des Trans, wenn wir die Angaben *Iscovescos* zugrunde legen. 1000 g Lebertran enthalten nach Iscovesco 0,02 g eines Lezithids, das den wirksamen Bestandteil darstelle und fast den gesamten Phosphor des Lebertrans enthalte. Nun ist in diesem Lezithid 4% Phosphor. Das macht für 2 g Lebertran einen wirksamen Phosphorgehalt von 1—2 Millionstel Gramm!

Es besteht somit die merkwürdige Tatsache, daß 1 g Lebertran 0,0563 g Phosphor des Nahrungsdefizits äquivalent sind, obschon diese Menge erst in mindestens 100 g Lebertran enthalten wäre. Es verhält sich ganz ähnlich wie mit dem Sonnenlicht. *Heß* konnte die Wirkung des Sonnenlichtes ebenfalls in P-Äquivalenzen ausdrücken, obschon dem Organismus durch die Bestrahlung natürlich kein Plus an Phosphor zugeführt wird. Die Wirkung des Sonnenlichtes wie des Lebertrans muß somit eine indirekte sein. Interessant ist, daß beide in gleicher Weise zu einer Erhöhung des Phosphatspiegels im Blute führen. Bei der experimentellen Rattenrachitis läßt sich auch durch Hebung des Phosphordefizits unter entsprechender Beigabe anorgani-

scher Phosphate das gleiche erreichen. Die Rachitis wird verhütet oder geheilt.

*Die prophylaktische Wirkung kleiner Lebertrangaben.*

Wir ernährten 4 junge Ratten mit einem anfänglichen Durchschnittsgewicht von 48 g mit der oben erwähnten Rachitisdiät und fügten 2% Lebertran (ohne Phosphorzusatz) bei. Die Wachstumskurve verläuft zunächst ziemlich parallel mit derjenigen einer Gruppe von 8 Ratten mit ungefähr gleichem Ausgangsgewicht (47 g), die nur Rachitisdiät ohne Lebertran erhielten. Vom 45. Tage an kreuzen sich die beiden Kurven, indem die Lebertrantiere die rachitischen Ratten im

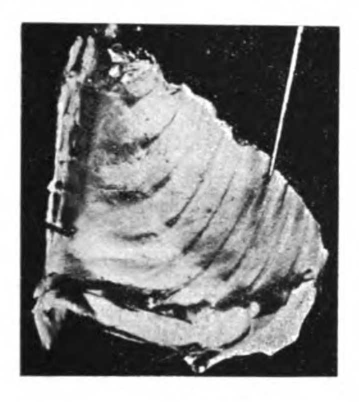


Fig. 1.

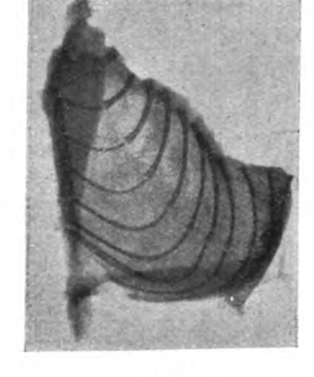


Fig. 2.

Wachstum deutlich überflügeln. Nach 95 Tagen erreicht ihre Kurve diejenige eines Wurfes von 6 Ratten auf reiner Rachitisdiät mit einem Ausgangsgewicht von durchschnittlich 76 g. (Siehe Kurven, Fig. 1, S. 129.)

Bei der Autopsie der durch Chloroformnarkose getöteten Ratten zeigen die Knochen der Lebertrantiere ein normales Verhalten. Sie sind spröde und nicht schneidbar. Die Rippen erscheinen schön grazil, ohne Infraktionen und insbesondere ohne Rosenkranz. Der Thorax ist nicht deformiert. Die Knorpel-Knochengrenze ist scharf und geradlinig. (Siehe Photographie, Fig. 1.)

Dem entspricht auch die Radiographie. Wir sehen die grazilen scharf konturierten knöchernen Rippen, die mit einer geradlinigen deutlich erkennbaren Verkalkungszone an den Rippenknorpel angrenzen, der bei Ratten wie auch bei Meerschweinchen im Zentrum verkalkt ist, im Gegensatz zum

menschlichen Rippenknorpel. Auch diese zentrale Verkalkung im Rippenknorpel tritt im Röntgen scharf und deutlich hervor. Es fehlt jede Spur von Rosenkranz an den Rippen. (Fig. 2.)

Herr Professor *Wegelin* war so liebenswürdig, die histologischen Präparate durchzusehen. Er konnte ebenfalls das vollständige Fehlen von Frakturen und den scharfen geradlinigen Verlauf der Knorpel-Knochengrenze feststellen.

Wir sehen im Präparat zum Beispiel der Knorpel-Knochengrenze der Rippen die folgenden Zonen: Abbildung: Tafel I, Fig. 1.

1. Zone des ruhenden Knorpels mit der oben erwähnten zentralen Verkalkung;

2. Knorpelwucherungszone: Die in der Knorpelkapsel eingeschlossenen Zellen beginnen sich zu vermehren. Statt 2—4 Zellen bemerken wir in einer Kapsel 5—15 Zellen. Dabei werden die Zellen abgeplattet, oft halbmondförmig, mit der Konkavität gegen die Diaphyse zu gerichtet. Die Kerne sind dunkel gefärbt, ab und zu pyknotisch und häufig exzentrisch gelegen. Die Matrix zwischen den Zellen ist reichlich;

3. Knorpelsäulenzone: Die Knorpelzellen ordnen sich zu 2—3 Zellen breiten Säulen an. Wir unterscheiden dabei zweckmäßig drei Regionen der Knorpelzellsäule:

a) Wachstumsregion: Gegen die Diaphyse zu werden die Zellen immer größer; ursprünglich plattgedrückt, nehmen sie mehr kubische oder rundliche Formen an. Die Kerne werden eben halbmond- und bläschenförmig. Indem die Säulen eng aneinanderstoßen, wird die Matrix oder Knorpelgrundsubstanz spärlicher. Diese Region ist höchstens etwa 20 Zellen hoch;

b) Region der „Knorpelzellriesen": Die Knorpelzellen haben ihre maximale Größe erreicht. Sie erscheinen wie gebläht. Das Zytoplasma ist blasig und sehr blaß; die Begrenzung zart. Auch die Kerne erscheinen blaß, bläschenförmig, mehr und mehr homogen. Diese Schicht der Knorpelzellriesen Heubners ist höchstens 5—6 Zellen hoch;

c) Region der provisorischen Verkalkung: Je einer Knorpelzellsäule mit den diaphysenwärts sich aufblähenden Knorpelzellriesen kommt in scharfer gerader Linie ein primärer Markraum entgegen. Kapillaren sprossen aus, durchbrechen die Kapsel der distalsten Knorpelzellriesen, wobei es häufig zu sogenannten Kapselhämatomen kommt. Die Knorpelzellriesen verschwinden; sie werden von den Kapillaren gleichsam aufgefressen, und an ihrer Stelle sieht man häufig rote Blutkörperchen den Kapselraum füllen. Erst nachdem dies geschehen, verkalkt die Knorpelgrundsubstanz. In der leeren verkalkten Knorpelwabe sitzt, um uns der anschaulichen Ausdrucksweise Heubners zu bedienen, wie ein Zapfen der vorgeschriebene Markraum mit seinen Blutgefäßen, und nun beginnen die Osteoblasten den Hohlzylinder mit osteoider Substanz auszumauern, die alsbald verknöchert. Indem nun das verkalkte und durch mannigfache schmale Querleisten gekennzeichnete Gehäuse der früheren Knorpelzellriesen stellenweise angenagt und resorbiert wird, entwickelt sich das durchbrochene Gitterwerk der primären Knochenspongiosa. Ungewöhnlich breite osteoide Säume an der Kortikalis und um die Knochenbälkchen (in der Norm ist das sog. physiologische Osteoid nur sehr schmal) erinnern an den Rippen einzig daran, daß die Ratten mit einer Rachitisdiät gefüttert waren.

## Tafel I.

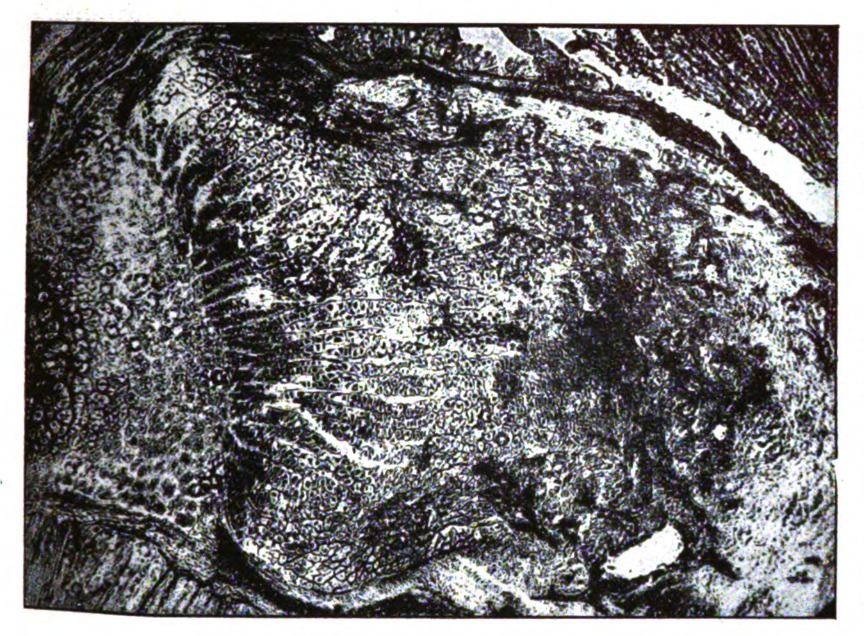


Fig. 2. Knochen. Knorpelgrenze der Rippe bei Rachitisdiät ohne Lebertran. Rachitische Metaphyse.

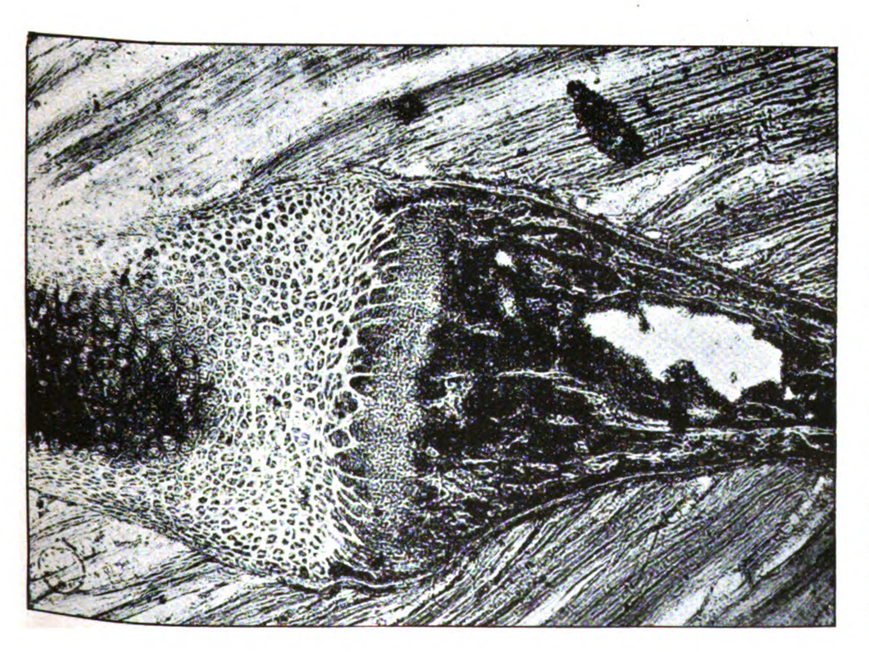


Fig. 1. Knochen. Knorpelgrenze der Rippe bei Rachitisdiät und 2% Lebertran (keine Rachitis).

Im Kniegelenk sind auch die Osteoidsäume rasch und gut verkalkt. Auch hier ist die Grenze des Epiphysenknorpels gegen die Diaphyse ganz regelmäßig und scharf.

Im Schädeldach kein Osteoid.

Wir können somit die Tatsache feststellen, daß 2% Lebertran imstande sind, die Entstehung der Rachitis bei einer Diät zu verhüten, welche sonst regelmäßig bei Ratten schwere Rachitis erzeugt. Als charakteristisch für die Lebertranwirkung müssen wir schon hier den normalen Ablauf der Einschmelzungsvorgänge der Knorpelzellriesen durch die vordringenden Markkapillaren beachten, Vorgänge, an welche sich dann erst die Verkalkung anschließt.

### *Die experimentelle Rachitis der Ratten.*

Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse bei derselben Rachitisdiät ohne Lebertranbeigabe.

Bevor wir zur Schilderung der experimentellen Rattenrachitis übergehen, wollen wir dem gegenseitigen Verhalten von *Wachstum und Rachitis* eine kurze Betrachtung widmen.

*Rößle* hat in seinem schönen Vortrag über Wachstumspathologie im Kindesalter gesagt: „An sich liegt nach unseren mikroskopischen Kenntnissen bei der Rachitis kein Prozeß vor, der die für das Längen- und Dickenwachstum in Betracht kommenden Vorgänge an den Epiphysenfugen und am Periost verringerte, wenn man von der gewissen histologischen Unordnung durch die Abweichung von den natürlichen Wachstumsrichtungen absieht." *Rößle* zieht dabei eine Parallele mit der Möller-Barlowschen Krankheit, von der auch niemand behaupte, daß sie die Wachstumstriebe hindere, sich auszuwirken. Dies widerspricht jedoch der Erfahrung, daß Rachitiker im Wachstum manchmal dauernd zurückbleiben können. Der sehr geschätzte schweizerische Rachitisforscher *Wieland* teilt im „Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kindesalters" von *Schwalbe* und *Brüning* die Rachitisfolgen ein in Veränderungen des rachitischen Skelettes durch Wachstumseinbuße und in Veränderungen durch mechanische Störungen. *Wieland* bildet eine instruktive Beobachtung eines 5 jährigen rachitischen Knaben ohne Deformitäten ab, aber mit einem Wachstumsausfall von zwei Jahren (Körperlänge 80 cm). Auch *Breus* und *Kolisko, Erdheim, von Recklinghausen* halten an einer reinen rachitischen Wachstumshemmung fest. Diese Wachstumshemmung ist für die Frage der Ätiologie von Bedeutung, da ja

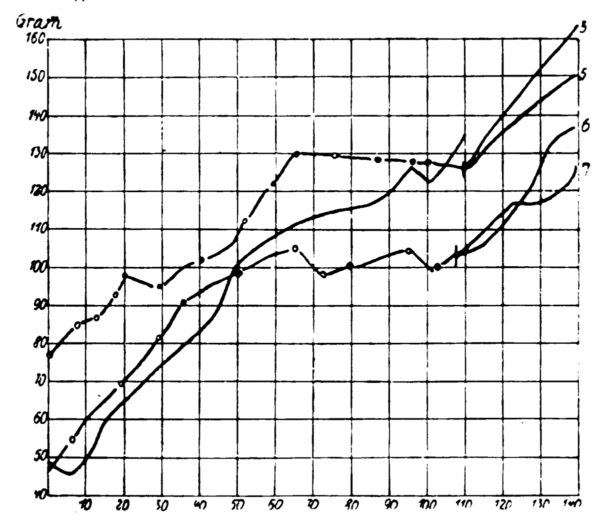
viele den Wachstumsfaktor A mit dem antirachitischen Faktor identifizieren. *Rößle* hält in den genannten Fällen die rachitische Wachstumshemmung nur für eine mittelbare, durch schwere Komplikationen, durch Beeinträchtigung der wachstumsfördernden Funktion der Lungen und Muskeln bedingte Erscheinung.

*Czerny* dagegen meint, daß die Rachitis an und für sich das Wachstum retardiere. Eine gesteigerte Knorpelproduktion an den Epiphysen müßte zu einer raschen Längenzunahme der Knochen führen; in Wirklichkeit ist jedoch das Längenwachstum der Knochen bei progressiver Rachitis gehemmt. Er weist dabei daraufhin, daß der Thorax zur Zeit des Bestandes einer floriden Rachitis im Wachstum zurückbleibe, was sich durch den absolut zu kleinen Thoraxumfang verrate. Für die Thoraxrachitis lasse sich somit die These nicht aufrechterhalten, daß das Auftreten ihrer Symptome an die Phase raschen Wachstums geknüpft sei.

Betrachten wir nun die Wachstumskurven bei experimenteller Rachitis der Ratten, so sehen wir das Durchschnittsgewicht zweier Würfe (6 Ratten) von 46 g und 76 g (8 Ratten) bis etwa zum 45.—60 Tage annähernd normal zunehmen. Noch in der Phase des raschen Wachstums, schon nach 28—42 Tagen sehen wir jedoch deutlichste rachitische Veränderungen erscheinen z. B. an den Vorderextremitäten deutliche Verkrümmungen und Verdickungen der distalen Vorderbeinepiphysen (siehe Photographie). Erst nachdem das Krankheitsbild der Rachitis sich bereits zur vollen Höhe entwickelt hat, kommt es schließlich zu vollständiger Wachstumshemmung. Das Gewicht bleibt stehen, und auch das Längenwachstum wird eingestellt, so daß die rachitischen Ratten an Größe hinter gleichaltrigen Tieren bedeutend zurückbleiben. Gehen die Ratten spontan unter den Erscheinungen des Lufthungers zugrunde, so sinkt einige Tage ante exitum das Gewicht rasch ab.

*Wengraf* hat geprüft, ob bei Kindern mit Rachitis und Wachstumshemmung die letztere durch Fütterung mit dem A-Vitamin beseitigt wird, was für die A-Vitaminose-Ätiologie von Bedeutung erschien. In seinen Versuchen war das in der Tat der Fall. Bei den Ratten haben wir diesem Punkte besondere Beachtung geschenkt, indem wir im kurativen Experiment den Verlauf der Gewichtskurve studierten. Diese Kurve begann sofort anzusteigen, wenn die Rattenrachitis mit unverändertem Lebertran behandelt wurde(am besten). Die rachitische Wachs-

tumshemmung wurde jedoch auch durch den oxydierten und verseiften Lebertran und, was besonders interessant ist, auch durch den gehärteten Lebertran gehoben, trotzdem wir beweisen konnten, daß in letzterem das Wachstumsvitamin vollständig zerstört war. Die rachitische Wachstumshemmung kann somit nicht auf den Ausfall des Wachstumfaktors A zurückgeführt und durch Wiederzufuhr desselben geheilt werden. Der Wiedereintritt des Wachstums ist demnach wahrscheinlich auf das „anorganische Wachstumshormon" *Györgys*, auf




Kurve 1. Gewichtswachstum bei experimenteller Rachitis der Ratten.
—— Rachitisdiät + 2% Lebertran,
—•— Rachitisdiät ohne Lebertran,
3. unveränderter Lebertran, } Behandlung
5. gehärteter „
6. oxydierter „
7. Lebertranfettsäuren.

die Phosphate zurückzuführen, deren Spiegel im Blut unter der Einwirkung des Lebertrans wieder ansteigt.

Wir kommen bei der experimentellen Rachitis der Ratten somit zum Schluß, daß ihre Entstehung zeitlich an die Phase raschen Wachstums gebunden ist. Die bald eintretende Rosenkranzbildung und Deformierung der Rippen läßt diese Phase an den Rippen nicht recht zur Erscheinung kommen. Hat die Rachitis ihre volle Ausbildung bereits erreicht, so führt sie zu einer vollständigen Hemmung sowohl des Gewichts wie auch des Längenwachstums. Die Betrachtung der Histologie des rachitischen Knochens wird uns im Gegensatz zu *Rößle* doch einen gewissen Einblick in die Entstehung der rachitischen Wachstumshemmung ermöglichen.

Auch bei der experimentellen Rachitis der Ratten bestehen bemerkenswerte *diskorrelative Wachstumsstörungen*.

Als solche müssen wir die Begünstigung des Knorpel- und organischen Knochenwachstums (Überproduktion von Osteoid) ansehen. Diese ist auf eine eigenartige Veränderung im Mineralstoffgehalt, eine Transmineralisation, zurückzuführen. Na, Cl, Magnesium werden übermäßig eingelagert, während Ca, P und $CO_2$ für die Ossifikation nicht in richtigen Verhältnissen zur Verfügung stehen. Die Folge ist nach *Krasnogorski* und *Czerny* ein vermehrter Quellungszustand des Knorpels (vermehrter Wassergehalt im rachitischen Knochen). Für das eigentümliche Verhalten des Magnesiums im rachitischen Knochen gibt vielleicht die Tatsache einen gewissen Fingerzeig, daß Na und Mg fast das gleiche Verbindungsgewicht haben, während das Verbindungsgewicht des Ca fast doppelt so groß ist.

Auf eine andere sehr interessante diskorrelative Wachstumsstörung hat *Czerny* bei der Rachitis der Kinder besonderen Nachdruck gelegt, auf das Mißverhältnis von rachitischem Schädel und dem Thorax. Der rachitische Schädel ist nach *Czerny* groß infolge der starken Volumzunahme des Gehirns, der rachitische Thorax klein, weil die Thoraxorgane, insbesondere die Lungen, im Wachstum zurückbleiben. *Hochsinger* dagegen sieht im Gegensatz zu *Czerny* in dem raschen Wachstum des Gehirns einen Wegfall einer normalen Wachstumshemmung infolge der Weichheit des Hirnschädels; die Rippenrachitis dagegen wirke hemmend auf den Brustkorb und die Lungen und steigere durch die Flankeneinziehung noch die von Haus aus gegebene Verengerung des Brustraumes.

Wie gestalten sich nun diese Verhältnisse bei der Rattenrachitis? Auch hier beobachten wir ein starkes Wachstum des Gehirnschädels mit deutlicher Vorwölbung der Stirngegend, obschon eigentliche Kraniotabes und Erweiterung der großen Fontanelle wie bei der menschlichen Rachitis fehlt. Der Gesichtsschädel dagegen bleibt im Wachstum zurück, so daß die charakteristische spitze Rattenschnauze nicht zur Ausbildung kommt.

Bei der Autopsie rachitischer Ratten imponiert das Gehirn durch seine besondere Größe. Die Lungen dagegen sind ganz ungewöhnlich klein und verkümmert. Bemerkenswert ist nun der Umstand, daß schon eine relativ kurzdauernde Lebertranbehandlung imstande ist, das Mißverhältnis von Gehirn-

und Lungenwachstum auszugleichen und der Norm anzunähern. Folgende Zahlen mögen als Beleg angeführt werden:

| | Gewicht | Lunge | Gehirn |
|---|---|---|---|
| Nicht rachitische Ratte (prophyl. Lebertran) | 140 g | 0,78 g | 1,37 g |
| Rachitische Ratte . . . . . . . . . . . . . | 115 g | 0,70 g | 1,6 g |
| Rach. Ratte, mit Lebertran behandelt (4 W.) | 122 g | 0,87 g | 1,44 g |

Wir sehen somit unter dem Einfluß des Lebertrans bei der rachitischen Ratte ein rasches Wachstum der Lunge einsetzen. Nun hat *Iscovesco* in interessanten Versuchen an nichtrachitischen Kaninchen nachgewiesen, daß ein Lezithid aus Lebertran (Monoaminophosphatid), aber auch Lezithide aus Lebern von Pferden und Rindern bei subkutaner Injektion sowohl einen allgemein wachstumfördernden Einfluß haben als auch im besonderen in leichter Art das Wachstum von Leber und Milz, ganz auffallend aber das Wachstum der Lungen stimulieren, während Nebennieren, Herz, Genitalorgane, Schilddrüse nicht beeinflußt werden. Der Lebertran entzieht beim Verlassen der Leber somit ein Lezithid, das man nach *Iscovesco* in beliebigen Lebern finden und isolieren kann. Das spricht für ein spezifisches, auf ein Einzelgewebe, hier das Lungengewebe, abgestimmtes Hormon der Leber, das auch im Lebertran enthalten ist. Es verhält sich ähnlich wie mit dem von *Seitz*, *Wintz* und *Fingerhut* aus dem Corpus luteum isolierten Lezithalbumin (Lipamin), welches bei fortgesetzter Einspritzung bei Kaninchen eine Vergrößerung von Ovarien und Uterus zur Folge hat, eine Tatsache, die von *Iscovesco* ebenfalls festgestellt wurde. Wir können somit wahrscheinlich mit *Czerny* die Hemmung des Lungenwachstums bei der Rachitis als eine primäre ansehen und auf den Ausfall eines Leberhormons, welches das Lungenwachstum stimuliert, zurückführen. Daß es sich dabei anscheinend um ein Lezithid der Leber handelt, kann zur Stütze der Auffassung *Noël Patons* von der pathogenetischen Bedeutung einer Störung des Lezithinstoffwechsels in der Leber bei der Rachitis dienen.

*Klinisches Bild der experimentellen Rachitis.*

Schon nach ungefähr vierwöchiger Fütterung der Ratten mit der *Mc Collum*schen Rachitisdiät zeigen sich deutlich wahrnehmbare Verdickungen der distalen Epiphysen der Vorderbeine, welche zudem mehr und mehr die Form von O-Beinen annehmen. (Fig. 3.) Auf die Veränderungen der Kopffiguration haben wir bereits hingewiesen. Manchmal schleichend,

manchmal ziemlich plötzlich tritt Muskelschwäche in den hinteren Extremitäten auf, so daß die Tiere einen eigentümlich von Seite zu Seite schwankenden und watschelnden Gang bekommen. Die Muskelschwäche steigert sich rasch zu eigentlichen Lähmungen, die bei längerem Bestand zu erheblicher Muskelatrophie führen. Die Lähmung ist meist rechts stärker ausgesprochen als links. Die Hinterbeine erscheinen stark deformiert; das Fußgelenk steht meist in extremer Varusstellung, indem die Tiere sich fast mit der Innenfläche des Unterschenkels auf den Boden aufstützen. Die Zehen sind ganz bewegungslos. Diese eigentümlichen Lähmungen erinnern an die von *Hart*, *Mc Collum* und *Fuller* bei Schweinen nach phosphor-



Fig. 3.

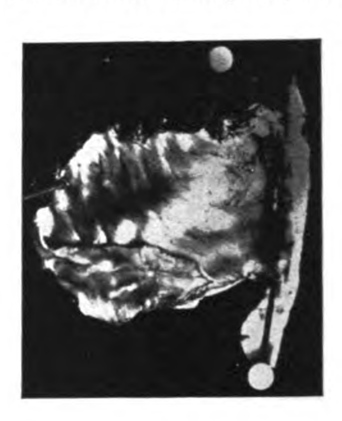


Fig. 4.

armer Ernährung beobachteten Paralysen. Unter Lebertranzusatz heilen die Lähmungen langsam. Eine Analogie zu der überraschend schnellen Heilung der Lähmungen bei experimenteller Beriberi besteht somit durchaus nicht.

Tritt der Exitus der Versuchstiere spontan ein, so sind neben dem Gewichtsabfall die rasch einsetzenden Lähmungen die Vorboten. Terminal besteht die bereits erwähnte auffallend beschleunigte und große Atmung. Wir sahen Ratten an unkomplizierter Rachitis nach einer Versuchsdauer von 42 bis 45 Tagen sterben.

*Pathologische Anatomie:* Bei der Autopsie erweist sich der Körper der Versuchstiere klein und oft extrem abgemagert. Das Unterhautfettgewebe ist fast ganz verschwunden. Die Inzisoren haben eine eigentümlich bräunlichgelbe Verfärbung und sind sehr brüchig. Der Thorax ist seitlich stark abgeflacht und oft wie ausgehöhlt. Von außen sieht man keinen Rosenkranz. Um so

mehr ist man erstaunt, wenn man die Innenfläche betrachtet und eine enorme kugelige Verdickung der Knorpelknochengrenze der Rippen sieht. (Fig. 4.) Oft ist das Sternum und der Rippenknorpel wie beim Pectus carinatum sehr stark vorgewölbt. Der Thoraxraum wird dann förmlich in einen vorderen und hinteren Abschnitt geteilt. In der vorderen Nische liegt nur das Herz eingebettet; in den hinteren und seitlichen Nischen sind die ganz verkümmerten Lungen. Sehr oft bestehen Frakturen der Rippen mit Kallusbildung, während Frakturen der langen Röhrenknochen nicht gesehen wurden. Die Epiphysen von Radius und Ulna, Femur und Tibia sind distal gewöhnlich stark verdickt. Die Knochen sind weich, lassen sich sehr leicht schneiden, ohne zu brechen. Schon makroskopisch sieht man zwischen Epiphyse und Diaphyse eine mächtige, manchmal bis zu einem halben Zentimeter tiefe blaßgelbliche Zone, die von den Amerikanern als rachitische Metaphyse bezeichnet wird. Die Kortikalis ist sehr dünn, das Knochenmark dunkelrot.

Von den übrigen Organen fällt ab und zu eine leichte Vergrößerung der Milz auf. Die Nebennieren erscheinen eher abnorm klein.

## *Histologie der Rattenrachitis.*

Die Rippen zeigen zahlreiche Infraktionen. Die Knorpelknochengrenze ist sehr stark aufgetrieben. (Siehe Tafel I, Fig. 2.)

1. Zone des ruhenden Knorpels: Der knorpelige Rippenteil ist im Zentrum stark verkalkt.

2. Knorpelwucherungszone: Die in den Kapseln eingeschlossene Zahl der Knorpelzellen ist größer als bei den Lebertrankontrollen (statt 5—15, 12—35 Zellen). Die Zellen scheinen einem vermehrten Druck ausgesetzt gewesen zu sein, gewissermaßen einer Aufstauung. Denn die Zellen sind ungewöhnlich schmal, pallisadenförmig. Die mit Hämatoxylin stark gefärbten Kerne sind stark abgeplattet, oft fast linear, der Zellform entsprechend, öfters pyknotisch und exzentrisch. Auch spindel- und halbmondförmige Kerne kommen vor. Manche Zellen scheinen fast ohne Zytoplasma zu sein. Die Matrix ist reichlich.

3. *Knorpelsäulenzone:* Sie beginnt unregelmäßig.

a) *Wachstumsregion:* Auch hier sind die Zellen ziemlich plattgedrückt und schieben sich oft keilförmig ineinander. Die Kerne sind dunkel gefärbt und oft exzentrisch gelegen, halbmond- oder spindelförmig. Die Höhe dieser Schicht ist sehr wechselnd (10—34 Zellen). Die Zellen erscheinen stellenweise aus ihrer Lage gedrängt und liegen zu drei bis vier nebeneinander. Diaphysenwärts werden die Kerne größer und klumpiger, das Zytoplasma blasig und blaß. Stellenweise finden sich zell- und kernfreie leere Knorpelwaben.

b) *Region der Knorpelzellriesen:* Die Matrix ist im Vergleich zu den Lebertrankontrollen abnorm reichlich, gequollen. Die Form der Zellen ist

sehr variabel, polyedrisch. Die Kerne werden schwächer gefärbt; sie sind oft verschwommen und wie in Auflösung begriffen; oft werden sie eckig und besitzen lange Ausläufer. Das Zytoplasma erscheint stark gebläht und hell, ist jedoch ungleich schärfer durch die Knorpelkapsel begrenzt wie bei den Lebertrankontrollen. Die Zone der Knorpelzellriesen ist abnorm lang, dreimal länger als bei den Kontrollen. (15 Knorpelzellriesen übereinander statt deren 5.)

c) *Region der provisorischen Verkalkung:* Nur an sehr wenigen Stellen findet sich Verkalkung der Interzellularsubstanz. Statt, daß, wie in der Norm, die Knorpelzellriesen fortzu eingeschmolzen werden, sehen wir sie kleine und mehr rundliche Formen annehmen. Die Anordnung in Säulen geht verloren. Die kalklose Matrix wird wieder reichlicher. Die Kerne färben sich wieder besser, werden scharf begrenzt, rundlich, bläschenförmig. Auch pyknotische Kerne und einzelne kernlose Zellen werden angetroffen. Weiter dyaphysenwärts schieben sich das knorpelige und osteoide Gewebe unregelmäßig ineinander. Gegen die Diaphyse zu nehmen die Knorpelzellen viel kleinere Dimensionen an. Bis tief in die Diaphyse hinein trifft man wohlerhaltene Knorpelzellinseln. Nirgends sieht man vorsprossende, prallgefüllte Markkapillaren Knorpelzellkapseln eröffnen. Im Gegensatz zu den Befunden von *Kassowitz* und in Übereinstimmung mit von *Recklinghausen* sind die Markgefäße eher verödet als hyperämisch. Nirgends sind die interessanten Kapselhämatome wie bei den Lebertrankontrollen sichtbar. Diese ganze Schicht, welche normalerweise eingeschmolzen wird und die primäre Knochenspongiosa bildet, kann insgesamt 60 Zellen und darüber hoch sein, wenn auch die unregelmäßige Anordnung der Zellen eine genaue Zählung erschwert.

Die Knochenbälkchen enthalten breite osteoide Säume. Die Kortikalis ist stellenweise nur von Osteoid gebildet.

Am *Kniegelenk* besitzen die Knochenbälkchen und die Kortikalis breite osteoide Säume. An der Knorpelplatte starke Wucherung und gegen die Diaphyse zu unregelmäßiges Ineinandergreifen von Knorpel und Osteoid. In der Knorpelgrundsubstanz fast keine Verkalkung.

Bei anfänglich erhöhter Proliferation der Knorpelzellen sehen wir die normale Einschmelzung der Knorpelkapsel durch die Markkapillaren, die Aufsaugung der Knorpelzellriesen und die nachfolgende Verkalkung der Knorpelzellwabe ausbleiben. Infolgedessen kommt es mit der Zeit zu einer enormen Aufstauung und einem wirren Durcheinander der Knorpelzellen. Die Aufstauung macht sich bis zu oberst in die Knorpelwucherungszone hinauf geltend und läßt verständlich erscheinen, daß das Endresultat trotz der enormen Knorpelprotiferation eine Wachstumshemmung ist, besonders auch, weil nach dem Gesetz der Überproduktion nach Verlust das Ausbleiben der Knorpeleinschmelzung einen Ausfall an normalem Wachstumsreiz bedeutet.

Als besonders charakteristisch haben wir hervorgehoben, daß die Markkapillaren nicht imstande sind, die Knorpel-

kapseln zu eröffnen. Dies kann nach der Theorie von *Freudenberg* und *György* auf einer vermehrten Vitalität der Knorpelzellen beruhen, deren Stoffwechselprodukte die Kalkablagerungen verhindern. Ähnliches gilt auch für das unverkalkt bleibende, überreichlich gebildete Osteoid. Histologische Befunde, die in diesem Sinne sprechen, sind: das bessere Erhaltenbleiben der Zellkerne in den Knorpelzellriesen, die schärfere Begrenzung ihres Protoplasmas, die reichlichere Matrix. Unter den besonderen zur Rachitis führenden Ernährungsbedingungen vermögen die offenbar anspruchsloseren Knorpel- und Osteoidzellen besser zu wachsen als andere Gewebe. Zu den chemischen Behinderungen der Kalkablagerung durch abnorme reichliche Stoffwechselprodukte gesellen sich mechanische in Form ungewöhnlich dicker Knorpelzellmembranen, die den Markkapillaren den Eintritt in die Knorpelwaben verwehren. Die Auffassung der Knorpel- und Osteoidwucherung als diskorrelativer Wachstumsstörung löst den in der *Freudenberg-György*schen Lehre enthaltenen Widerspruch, welcher bei der Rachitis eine allgemeine Herabsetzung des Stoffwechsels, die zur Azidose führt, annimmt, wobei die Stoffwechselverlangsamung ja geradezu die Verkalkung begünstigen müßte.

Die Begünstigung der Vitalität der Knorpel und organischen Knochenzellen unter dem Einfluß besonderer Ernährungsbedingungen dürfte jedoch nicht die einzige Ursache der rachitischen Knochenveränderungen sein. Nach *Masslow* schädigt ein Phosphormangel besonders die fermentativen Eigenschaften der Organe. Betrachten wir nun die Eröffnung und Einschmelzung der Knorpelzellwaben, die Aufsaugung der Knorpelzellriesen als eine Art Verdauung, somit einen von den Markkapillaren ausgehenden fermentativen Vorgang, so wird uns das merkwürdige Verhalten der Markkapillaren gegenüber dem Knorpelgewebe bei der Rachitis verständlich. Auch die osteoiden Zellen werden normalerweise wahrscheinlich durch die Markkapillaren so in ihrer Vitalität geschädigt, daß sie den Widerstand gegen die Verkalkung aufgeben, während dies bei der Rachitis nicht der Fall ist. Es macht sich des ferneren ein Mangel an vielleicht hormonalen Regulatoren geltend, welche normalerweise den schön regelmäßig in gerader Linie vor sich gehenden Knorpelabbau ermöglichen. Vielleicht ist die Ursprungsstätte dieser Hormone ebenfalls die Leber.

Zur Ergänzung der histologischen Befunde wollen wir noch

kurz das *Röntgenbild* der rachitischen Rippe erwähnen (siehe Fig. 5).

Der ganze Knochenschatten ist matt, unscharf begrenzt infolge der Kalkarmut; die Knorpelknochengrenze ist gewaltig aufgetrieben. Zwischen Knorpelspange und Diaphyse der Rippen schiebt sich eine rundliche breite, ganz kalkfreie Zone. Die präparatorische Verkalkungszone fehlt.



Fig. 5.

Wie beim Kinde nicht jeder Rosenkranz auf Rachitis zu beruhen braucht, sondern wie *Heß* (New York) hervorgehoben hat, nicht so selten auf Skorbut zurückzuführen ist, so sehen wir bei skorbutkranken Meerschweinchen einen Rosenkranz meist ebenfalls an der Innenfläche des Thorax zustande kommen, der makroskopisch mit Rachitis verwechselt werden könnte. Im Röntgen (siehe Figur 6) zeigt sich aber ein ganz anderes Bild. Die Rippen erscheinen gut verkalkt und scharf konturiert. Die Knorpelknochengrenze ist ebenfalls ver-

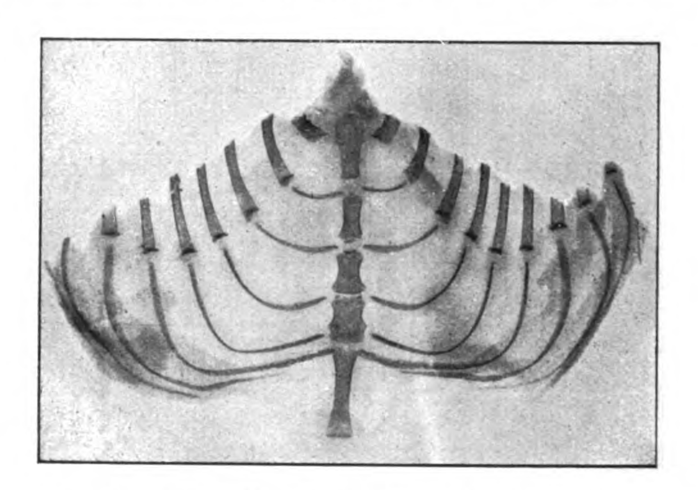


Fig. 6. Pseudorachitischer Rosenkranz bei Meerschweinchenskorbut.

breitert. An der Grenze zwischen Knorpel und Knochen sehen wir ein der Fränkelschen Trümmerfeldzone entsprechendes dunkles queres Schattenband, das seitlich häufig die Kortikalis überragt. Der Schatten entspricht an dieser Stelle der eingebrochenen und zur Rippenachse senkrecht gestellten Kortikalis

mit Andeutungen von Kallusbildungen. Das makroskopisch ähnliche Bild des skorbutischen Rosenkranzes zeigt im Röntgen gegenüber dem rachitischen somit deutliche Unterschiede.

Stellen wir nun zur besseren Übersicht und zum Vergleich die bisher gewonnenen Befunde gegenüber, so ergibt sich:

| **bei Rachitisdiät + 2% Lebertran:** | **bei reiner Rachitisdiät ohne Lebertran:** |
|---|---|
| | *makroskopisch:* |
| 1. Brustkorb normal, rundlich. | 1. Brustkorb stark deformiert durch Flankeneinziehung. |
| 2. Knochenknorpelgrenzen der Rippen normal, nicht aufgetrieben. | 2. Knochenknorpelgrenze mächtig knopfförmig verdickt (Rosenkranz). |
| 3. Knochenknorpellinie sehr deutlich, ganz geradlinig. | 3. Knochenknorpellinie undeutlich u. sehr unregelmäßig. |
| 4. Keine Rippenfrakturen. | 4. Zahlreiche Frakturen und Verbiegungen der knöchernen Rippen. |
| 5. Knochen fest, spröde, nicht schneidbar. | 5. Knochen weich, biegsam, leicht schneidbar; |
| | *mikroskopisch:* |
| 1. Zone des ruhenden Knorpels, zentrale Verkalkung. | 1. Zentrale Verkalkung. |
| 2. Knorpelwucherungszone, Zahl der Zellen in einer Kapsel 5—15. | 2. Erscheinungen vermehrten Druckes. Zahl der Knorpelzellen in einer Kapsel 12—35. |
| 3. Knorpelsäulenzone | 3. |
| a) Wachstumsregion, ca. 20 Zellen hoch; regelmäßig angeordnet, | a) Zellen platt gedrückt, bis 34 Zellen hoch. Desorganisation. |
| b) Region der Knorpelzellriesen, 5—6 Zellen hoch (bzw. 3-7). Knorpelkapsel dünn. | b) Matrix abnorm, reichlich. 15 Knorpelzellriesen übereinander. Zellen zeigen dickere Knorpelkapseln. |
| c) Region der provisorischen Verkalkung. Zahlreiche Kapselhämatome. Mäßige bis gute Kalkablagerung. Knorpelzellriesen eingeschmolzen. | c) Gar keine Kapselhämatome; nur an wenigen Stellen spärliche Verkalkung der Interzellularsubstanz. Knorpelzellen bleiben erhalten. Höhe der Schicht bis zu 60 Zellen. |
| 4. Keine Desorganisation in der Epiphysenfuge. | 4. Starke Desorganisation der Epiphysenfuge. |
| 5. Keine Metaphyse. Trabekel in den Rippen mit etwas breiten osteoiden Säumen. Im Kniegelenk gut verkalkt. | 5. Rachitische Metaphyse. Knorpelzellen und Trabekel mit breiten Osteoidsäumen wirr durcheinander. |
| 6. Nur physiologisches kortikales Osteoid; keine Frakturen der Compacta. | 6. Corticalis stellenweise nur von Osteoid gebildet. Zahlreiche Infraktionen mit osteoidem Kallus. |

*Behandlung der rachitischen Ratten mit kleinen Gaben unveränderten Lebertrans.*

*Mc Collum* und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß schon ein Zusatz von 2% Lebertran zu der Rachitisdiät genügt, um bereits nach fünf Tagen deutlich erkennbare staubförmige Kalkablagerung im Knorpel zu bewirken. An Raschheit der Wirkung läßt der Lebertran somit im Experiment nichts zu wünschen übrig, so daß hier der Einwand *Cozzolinos*, der Lebertran entfalte keine so überraschende Heilung wie z. B. die antiskorbutischen Stoffe, kaum zutrifft.



Fig. 7.



Fig. 8.

Wir haben einer Gruppe rachitischer Ratten kurativ 2% Lebertran zur bisherigen Rachitisdiät zugesetzt und dann nach achttägiger Dauer der Lebertranbehandlung einen Teil der Tiere durch Chloroformnarkose getötet, die Autopsie gemacht, Röntgen aufgenommen und die histologische Untersuchung durchgeführt.

Schon nach bloß achttägiger Lebertranbehandlung sind die Heilungsvorgänge ganz deutlich zu erkennen. Die Konturen der Knochen werden ungleich schärfer; die winkligen Verbiegungen infolge der Infraktionen bestreben sich bereits geradezurichten. Es zeigt sich etwas später eine deutliche präparatorische Verkalkungszone als queres schmales Schattenband. Der Rosenkranz bildet sich wahrnehmbar zurück. (Siehe Fig. 7 und 8.)

Wir wissen aus der menschlichen Pathologie, daß bei der Heilung der Rachitis die provisorische Verkalkungszone durchaus nicht an der Grenze zwischen Markraum und Epiphyse auf-

tritt, sondern weiter innerhalb des Epiphysenknorpels, offenbar an jener Stelle der Knorpelzellriesen, wo sie ohne Rachitis gelegen haben würde.

Die gleiche Erscheinung beobachten wir auch bei der Heilung der Rattenrachitis durch Lebertran. Schon nach acht Tagen sehen wir von weit oben in der Region der Knorpelzellriesen an die ganze gewaltige, bis zu 60 Zellen hohe Schicht unverkalkt gebliebenen Knorpels eingeschmolzen und verkalkt, wie wir das besonders schön an den Rippen erkennen können. (Siehe Tafel II, Fig. 1.)

Die Rippen erscheinen bei der histologischen Untersuchung noch vielfach geknickt; an diesen Stellen viel Osteoid. An den übrigen Stellen meist *gut kalkhaltige* Knochenbälkchen mit nur wenigen schmalen osteoiden Säumen. Die Knochen-Knorpelgrenze der Rippen ist nur noch leicht aufgetrieben und ganz geradlinig. Die Knorpelzellsäulen sind regelmäßig und normal lang. In der Grundsubstanz reichliche Verkalkung. Nahe der Knorpelgrenze gut kalkhaltige Knochenbälkchen mit Osteoblastensäumen; weiter entfernt besitzen die Knochenbälkchen noch osteoide Säume.

Die Zellen der Knorpelwucherungsschicht sind weniger schmal, die Zellkerne breiter. Die Höhe der Knorpelzellriesen ist auf zirka 5 Zellen reduziert. Ihr Zytoplasma ist gebläht, sehr blaß; ihre Kerne zerfließen zu Schatten. In die am meisten diaphysenwärts gelegenen Knorpelzellriesen dringen Markkapillaren ein; man sieht reichlich Kapselhämatome, d. h. Knorpelwaben mit roten Blutkörperchen ausgefüllt. Erst in der auf die Linie der Kapselhämatome unmittelbar diaphysenwärts folgenden Schicht treffen wir auf die jetzt bereits mit Hämatoxylin sehr intensiv gefärbte provisorische Verkalkungszone, in der sich überall Spangen verkalkter Grundsubstanz, aus den bienenwabenartigen, von den Markkapillaren eröffneten Gehäusen der Knorpelzellen hervorgegangen, tief in die Diaphyse einbohren und die primäre Spongiosa bilden.

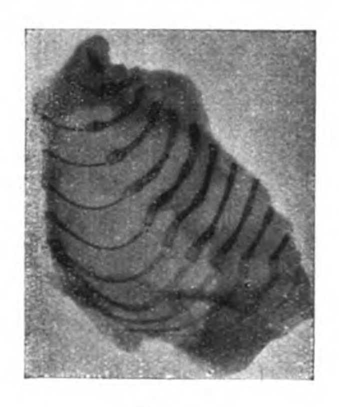
Im Kniegelenk zeigt die Knorpelplatte ebenfalls eine vollständige Einschmelzung der rachitischen Metaphysenzone. Die Grenze gegen die Diaphyse zu ist scharf und geradlinig. Die Knochenbälkchen sind gut kalkhaltig und besitzen Osteoblastensäume. Etwas mehr distalwärts große unregelmäßige Knorpelinseln im Knochengewebe. Die Knochenbälkchen haben hier breite osteoide Säume.

Nach vierwöchiger Lebertranbehandlung ist die Heilung noch weiter fortgeschritten (Fig. 9). Das Osteoid im Bereich der multiplen Rippenfrakturen ist meist von gut kalkhaltigen Knochen umgeben. Dieser Befund erinnert an die Anschauung *von Recklinghausens*, daß das schon gebildete Osteoid nicht kalkaufnahmefähig ist und vollständig abgebaut werden muß,

ehe es durch neues zur Kalkaufnahme befähigtes Gewebe ersetzt wird.

Die Knorpelzellsäulen sind mäßig lang; schön parallel gestellt, zirka 24 Zellen hoch. Die Schicht der stark geblähten Knorpelzellriesen ist nur etwa 4 Zellen hoch. Das Zytoplasma derselben ist fast ungefärbt. Kern schwachblau, verschwommen und in Auflösung. Zahlreiche Kapselhämatome in gerader Linie unmittelbar vor der Verkalkungszone. In dieser ist die Grundsubstanz um die Knorpelwaben gut verkalkt. Viele Knochenbälkchen besitzen noch dünne osteoide Säume. In den Markräumen gut vaskularisiertes blutbildendes Mark.

Im Kniegelenk scharfe geradlinige Knochenknorpelgrenze. Ziemlich lange parallel gestellte Knorpelzellsäulen in der Knorpelplatte. Knochenbälkchen gut kalkhaltig, ohne osteoide Säume.


Fig. 9.

Nachdem wir im histologischen Bild einen ausgezeichneten Maßstab für die Wirkung des unveränderten Lebertrans erhalten hatten, gingen wir daran, zu untersuchen, ob durch gewisse chemische Veränderungen des Lebertrans seine Wirkung abgeschwächt bzw. aufgehoben werden könnte. Wir suchten nach gewissen Eigenschaften des im Lebertran enthaltenen antirachitischen Prinzips, um dasselbe vom sogenannten Wachstumsfaktor A abgrenzen zu können, da wir zur Überzeugung gelangt waren, daß es sich dabei um verschiedene Dinge handeln müsse.

*Prüfung der Lebertranfettsäuren auf therapeutische Wirkung bei Rattenrachitis.*

Verhalten des Wachstumsfaktors A: Wir wissen aus den Versuchen von *Mc Collum* und *Davis*, daß der sogenannte Faktor A im Gegensatz zum alkaliempfindlichen, antiskorbutischen Faktor der Verseifung widersteht. Die genannten Autoren verseiften eine Lösung von Butter in Petroleumäther mit alkoholischer Kalilauge, neutralisierten die Seifenlösung und konnten daraus den Faktor A in Olivenöl aufnehmen. Die Versuche *Drummonds* widersprechen allerdings diesem Ergebnis. Er fand nach Ätherextraktion sowohl Seifenlösung wie Ätherextrakt unwirksam. *Steenbock*, *Sell* und *Buell* haben Lebertran mit 20% alkoholischer Kalilauge 4 Stunden bei 37° verseift (600 ccm pro 300 g Lebertran) und gefunden, daß der

Tafel II.

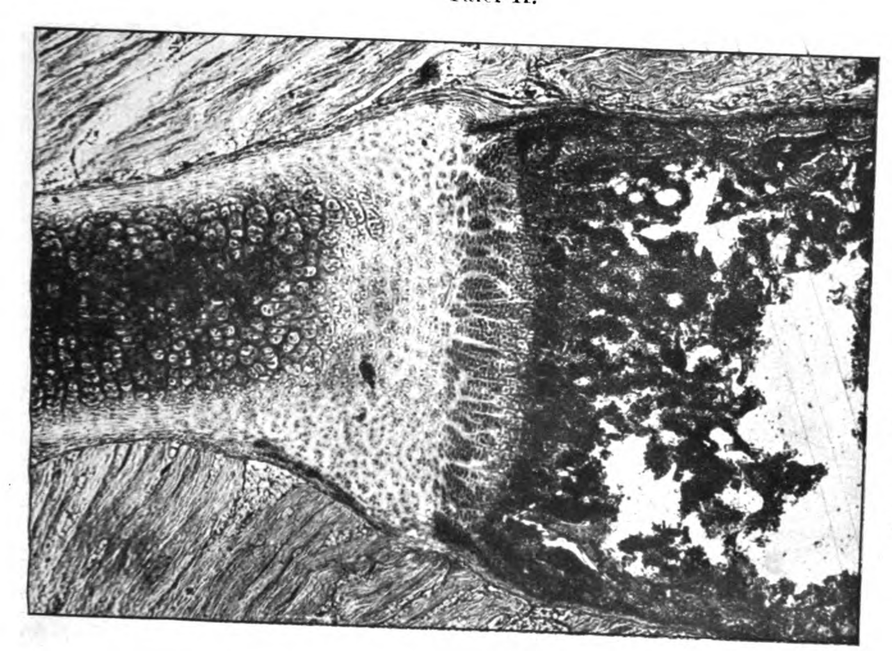


Fig. 2. 4 Wochen Lebertranfettsäuren.

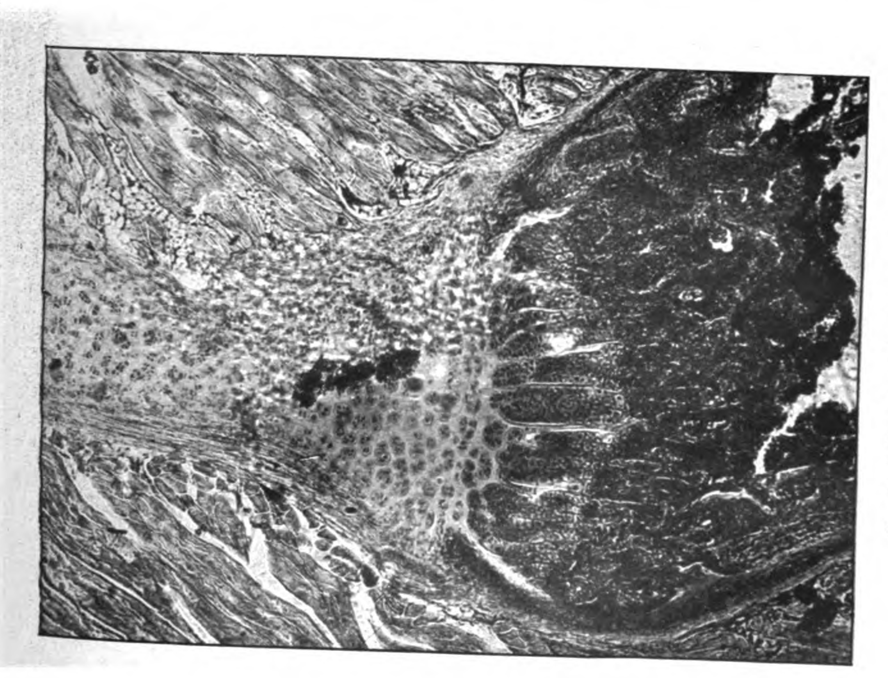
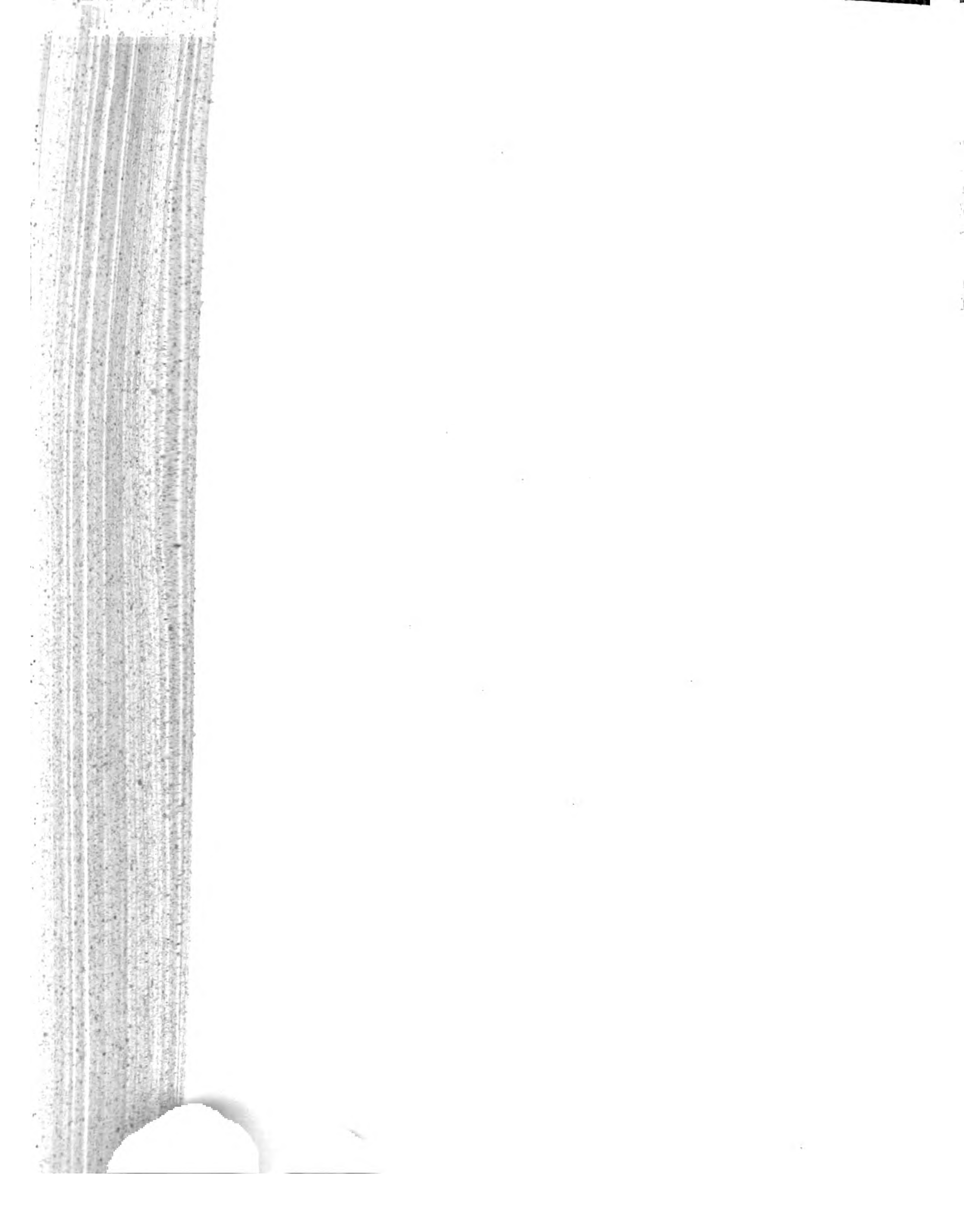
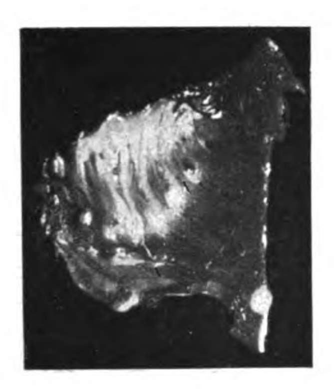


Fig. 1. 8 Tage Lebertranbehandlung.



so behandelte Tran nicht an Wirkung verliert. Da die wirksame Substanz nach Verdünnen mit Wasser in alkalischer Lösung in den Äther übergeht, wurde geschlossen, daß es sich weder um ein Fett noch um einen Ester handle. *Steenbock*, *Sell*, *Nelson* und *Buell* fanden Faktor A aus Alfa-Alfaheu gegen Verseifung resistent.

Wir verseiften nun Lebertran mit wässriger Natronlauge in einer der Verseifungszahl entsprechenden Menge auf dem Dampfbad. Die Seifen wurden mit heißgesättigter NaCl-Lösung



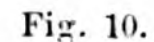


Fig. 10.



Fig. 11.

ausgefällt und bei niederen Temperaturen zum Erstarren gebracht. Das überstehende Wasser wurde abgegossen. Dann wurden zur Verdampfung des Wassers die Seifen auf dem Dampfbad getrocknet. Dann wurde HCl zugesetzt und erwärmt. Es scheiden sich die Fettsäuren ab. Das gebildete Chlornatrium wurde durch Auswaschen mit Wasser entfernt. Im Scheidetrichter wurden die Fettsäuren vom Wasser getrennt und später getrocknet.

Die auf diese Art aus dem verseiften Lebertran gewonnenen Fettsäuren wurden nun an rachitischen Ratten auf ihre therapeutische Wirksamkeit in gleicher Weise wie der unveränderte Lebertran untersucht.

Die Wirkung war etwas schwächer als die des unveränderten Lebertrans, aber immerhin eine verblüffend gute, wie aus dem makroskopischen Bild (Fig. 10), dem Röntgen (Fig. 11) und ganz besonders aus der histologischen Untersuchung (siehe Tafel II, Fig. 2) hervorgeht. Einzig die Knickung der zahlreichen Rippenfrakturen war etwas stärker als bei der Behandlung mit unverändertem Lebertran (4 Wochen). Im Be-

reich derselben viele breite osteoide Knochenbalken, oft in zusammenhängender Schicht quer von einer Kortikalis zur anderen ziehend. Das Osteoid ist meist von einer breiten Lage kalkhaltigen Knochens umgeben. Hier und da Osteoid auch an der Außenfläche der Kortikalis. Im übrigen gut kalkhaltige Knochenbälkchen.

An der Knorpel-Knochengrenze der Rippen ist die charakteristische Lebertranwirkung unverkennbar. Die ganze rachitische Metaphyse ist eingeschmolzen, so daß die Knorpelzellsäulen kurz erscheinen. Dabei ist die Knorpel-Knochengrenze ganz scharf. Auch hier wieder die früher erwähnten Kapselhämatome.

Das Kniegelenk zeigt ein etwas ungünstigeres Bild insofern, als die Grenze der Knorpelplatte noch etwas zackig ist und zahlreiche Knorpelinseln im Knochengewebe sich finden. Die Knorpelzellbalken sind unregelmäßig gestellt. Dagegen sind die Knochenbälkchen größtenteils kalkhaltig; nur in der Kortikalis findet sich noch etwas reichlicher Osteoid.

Die Lähmungen der Hinterbeine zeigten ähnliche Heilungstendenz wie bei der Behandlung mit unverändertem Tran.

Aus diesen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß sowohl der Wachstumsfaktor A wie das antirachitische Prinzip alkaliresistent sind und der Verseifung widerstehen. Der günstige Einfluß der Lebertranfettsäuren auf die Verkalkung der rachitischen Knochen ist evident.

## *Oxydierter Lebertran.*

*Freudenberg* und *Klocmann* sahen den eigentlichen Wert des Lebertrans in seiner leichten Oxydierbarkeit. Sie glauben an besondere Kalkfänger in Form oxygruppenreicher Verbindungen, welche die Wiederausscheidung des einmal resorbierten Kalkes verhüten. *Freudenberg* und *Klocmann* haben nun Lebertran mit Wasserstoffsuperoxyd und Osmiumsäure als Katalysator zu „Oxylebertran" komplett oxydiert und rühmen diesem Präparat eine besonders günstige Wirkung auf die rachitische Spasmophilie nach. Sie stellen sich vor, daß in Oxydation begriffene Fettsäuren den Kalk in ihren Oxygruppen binden und ihn auf diese Art den Zellen in lipoider Form zuführen. Doch bemerkt *Schloß*, daß die Theorie von *Freudenberg* und *Klocmann* einen relativ unwesentlichen Punkt berühre und die wichtige Dauerwirkung des Lebertrans vernachlässige.

*Stöltzner* geht davon aus, daß im neugebildeten Zustand auch die normale Knochengrundsubstanz kalklos = osteoid sei. Sie ist in diesem Zustand azidophil, d. h. leicht färbbar mit sauren, nicht mit alkalischen Farbstoffen. Soll sie basisch gefärbt werden, so muß sie erst gebeizt werden. Dabei ist wahrscheinlich auch physiologisch eine Beiznotwendigkeit, damit sie alkalophil wird und Erdkalisalze aufnehmen kann. Bei Rachitis fehle diese Beize. In der Färbeindustrie dienen als solche Beize für basische Farbstoffe Oxysäuren. Die heilende Wirkung des Lebertrans beruhe auf der Zufuhr von Oxysäuren im Lebertran; außerdem enthalte er ungesättigte Fettsäuren, die durch Oxydation leicht in Oxysäuren übergehen. Durch Oxydation lassen sich antirachitisch sehr wirksame Lebertranpräparate gewinnen in Bestätigung der Untersuchungen von *Freudenberg* und *Klocmann.* Auch die *Stöltzner*sche Lehre steht noch unter dem Einfluß der Überbewertung des Kalkstoffwechsels bei der Pathogenese der Rachitis.

*Hopkins* hat zuerst gezeigt, daß vierstündige Oxydation in der Hitze den in der Butter enthaltenen Wachstumsfaktor A zerstört. Nach *Mellanby* büßt die so behandelte Butter auch etwas an antirachitischer Wirkung ein. Gleich behandelter Lebertran behalte dagegen seine starke antirachitische Wirkung.

*Mc Collum, Simmonds, Becker* und *Shipley* konnten nachweisen, daß 12—20stündiges Erhitzen bei der Siedetemperatur des Wassers und Oxydation dem Lebertran die Fähigkeit nimmt, die experimentelle Xerophthalmie der Ratten zu heilen. Diese Funktion des Faktors A wird somit unter diesen Umständen zerstört. Gleichwohl hat der oxydierte Lebertran seine deutliche antirachitische Wirkung behalten.

Es ist zu bedauern, daß *Mc Collum* und seine Mitarbeiter die Heilung der Xerophthalmie als Kriterium für den fettlöslichen Faktor A verwendet haben. Dieses Kriterium ist deshalb für vergleichende Untersuchungen weniger verwertbar, weil die Xerophthalmie eine weniger konstante Ausfallserscheinung bei Ratten darstellt als die Wachstumshemmung.

Wir haben ursprünglich Sauerstoffgas während 3 Stunden durch Lebertran in der Kälte durchgeleitet und dabei die Wachstumswirkung des Faktors A vollkommen erhalten gefunden.

Später oxydierten wir den Lebertran, indem wir ihn im Dampfbad während 3—4 Std. unter öfterem Umschütteln mit

30% Perhydrol (Merck) versetzten. Durch Ausschütteln mit Wasser wurde das Perhydrol entfernt und auf dem Dampfbad die restierende Wassermenge verdampft.

Diesen oxydierten Lebertran verfütterten wir in 2% der Grundnahrung an rachitische Ratten und beobachteten eine deutlich heilende Wirkung, die jedoch schwächer war als die des unveränderten Trans. Der Oxylebertran erwies sich bei der experimentellen Rachitis der Ratten somit weniger wirksam, was mit den Befunden *Freudenbergs* und *Stöltzners* an rachitischen Kindern im Widerspruch steht.



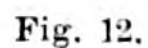


Fig. 12.



Fig. 13.

So waren z. B. die mehrfachen Frakturen und Knickungen der Rippen in ihrer Heilung weniger weit vorgeschritten als bei Behandlung mit unverändertem Lebertran. (**Fig. 12 u. 13.**)

Immerhin war die antirachitische Wirkung ganz deutlich erhalten. Sie äußerte sich im normalen Ablauf der Knorpeleinschmelzung, wobei immerhin die Knorpelzellsäulen etwas länger waren als bei den mit unverändertem Lebertran behandelten Ratten. Aber die Knochen-Knorpelgrenze war scharf und geradlinig. (Siehe Tafel III, Fig. 1.)

Das Osteoid war in den Rippen spärlich und fast überall von kalkhaltigem Knochen umgeben.

Im Kniegelenk nur vereinzelte schmale osteoide Säume. In der Knorpelplatte ebenfalls ziemlich lange Knorpelzellsäulen. Grenze gegen die Diaphyse scharf.

Es ist somit auch unter der Wirkung des Oxylebertrans in den rachitischen Knochen zu deutlicher Verkalkung gekommen.

Neuerdings haben *H. Goldblatt* und *S. Zilva* Lebertran auf

Tafel III.

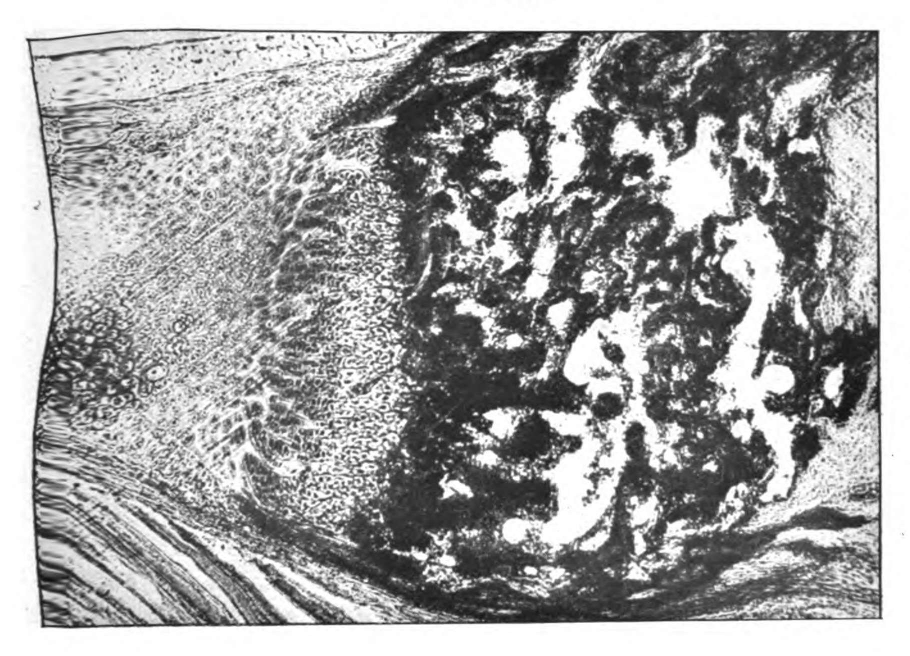


Fig. 2. Gehärteter Lebertran.

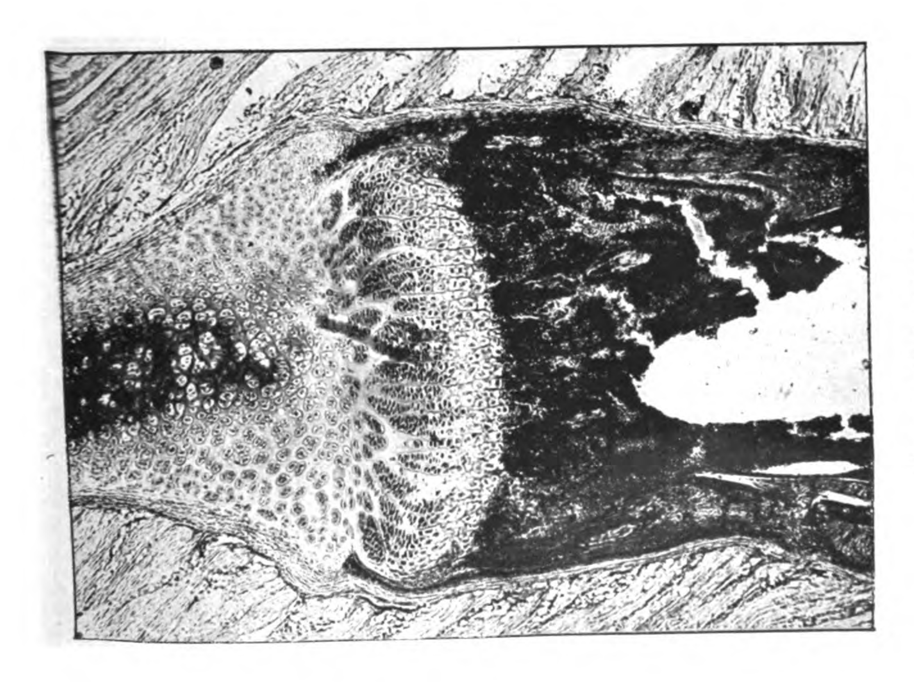


Fig. 1. Oxydierter Lebertran.



dem Ölbad bei einer konstanten Temperatur von 120° C. gehalten und dabei einen kontinuierlichen Luftstrom durch den erhitzten Tran aspiriert. Sie untersuchten genau quantitativ nach 6, 12, 18, 24 Stunden entnommene Proben des oxydierten Trans sowohl auf Wachstumseffekt als auf antirachitische Wirkung. Sie kamen dabei zu dem folgenden Resultat:

| | Minimale wachstumsfördernde Dose des oxydierten Trans | Minimale antirachitische Dose des Oxylebertrans |
|---|---|---|
| unveränderter Tran . . . . | 2,2 mmg (Mittel) | 3,3 mmg |
| 6 h oxydiert und erhitzt . . | 7,9 mmg | 9,0 mmg |
| 12 h „ „ „ . . | 50,6 mmg | 20,2 mmg |
| 18 h „ „ „ . . | — mmg | ,78,7 mmg |
| 24 h „ „ „ . . | — mmg | 450,0 mmg |

Die wachstumsfördernde Wirkung erwies sich somit gegenüber Erhitzung und Oxydation erheblich empfindlicher als die antirachitische Funktion. Oxydierter Lebertran, der jede wachstumsfördernde Wirkung verloren hatte, war immer noch imstande, Rachitis zu heilen. Wir müssen daraus, wie es schon *Mc Collum* und seine Mitarbeiter auf Grund ihrer Untersuchungen getan hatten, den Schluß ziehen, daß der Wachstumsfaktor A im Lebertran nicht die Ursache seiner antirachitischen Wirkung ist.

*Behandlung der Rattenrachitis mit gehärtetem Lebertran.*

*Halliburton, Noël Paton* und *Drummond**) untersuchten gehärtete Walfischöle auf ihren Gehalt an Wachstumsfaktor A. Die freien Fettsäuren wurden zunächst mit Soda neutralisiert; dann wurden die Öle mit Fullers Erde geklärt. Das so behandelte Öl erwies sich noch reich an Faktor A. Wurde nun das blaßgelbe, nach Lebertran riechende Öl durch den üblichen Reduktionsprozeß mit Einwirkung von Wasserstoff bei hohen Temperaturen (250° C) während 4—6 Stunden gehärtet, so erhielten sie eine feste weißliche Fettmasse, die in Geschmack und Geruch an Hammeltalg erinnerte. In diesem gehärteten Walfischöl war der Faktor A vollständig vernichtet.

Auch nach *Fahion* (zit. bei *Funk*) sind die reduzierten (gehärteten) Fette gänzlich unwirksam.

*Paal* und *Roth* waren imstande, den Lebertran mit kolloidalem Palladium als Katalysator und Wasserstoff zu einer harten

[1]) *Langleys* J. of Physiology. 1919.

Masse zu reduzieren, wobei die Reduktion sämtlicher ungesättigter Bindungen fast quantitativ gelang. Der allgemeine Nährwert eines solchen Trans wurde von *Suzuki* und seinen Mitarbeitern (zit. bei *Funk*) untersucht und angeblich gut befunden.

Wir haben nun ebenfalls eine Probe gut Faktor-A-haltigen Lebertrans in der Fabrik „Ad Astra", die sich mit der Härtung von Speisefetten befaßt, härten lassen. Es entsteht aus dem Lebertran bei der Reduktion mit Wasserstoff eine feste, weißgelbliche Masse, der der charakteristische Lebertrangeruch und -geschmack nicht mehr anhaftet.

*Untersuchung des gehärteten Lebertrans auf Wachstumsfaktor A.*

Wir verwandten als vitaminfreie Testnahrung die frühere (Seite 137) zitierte Diät. Wir haben an anderer Stelle gezeigt, daß für den Nachweis des Faktors A die Gegenwart von Faktor B notwendig ist, und umgekehrt. Nichtbeachtung dieses Gesetzes kann zu fehlerhaften Schlußfolgerungen führen. So kam *Freise* auf Grund seiner Untersuchungen im Gegensatz zu *Aron* zu dem Resultat, daß der Malzextrakt keinen wesentlichen Wachstumsfaktor enthalte. In *Freises* Versuchen mit *Hopkins'* Nahrung fehlte jedoch eine Quelle für den Faktor A, während *Aron* richtigerweise als solche Butter in seiner Diät verwendete. Wir konnten die Angaben *Arons* über den wachstumsfördernden Einfluß des Malzextraktes vollständig bestätigen, da wir ebenfalls Butter der vitaminfreien Testnahrung zulegten. Nach diesen Untersuchungen konnten wir für Faktor B Malzextrakt (Trockenmalz Dr. *Wander*) verwenden. Malzextrakt enthält allerdings noch Spuren von Faktor A, jedoch so geringe, daß sie vernachlässigt werden können. Fügten wir der vitaminfreien Testnahrung 5% Malzextrakt zu und ergänzten den Faktor A durch 5% Lebertran, so erhielten wir eine annähernd normale Wachstumskurve (siehe Kurve I, Seite 129).

Für die Untersuchung des gehärteten Lebertrans auf Wachstumsfaktor A benutzten wir zwei Gruppen von je sieben Ratten mit dem gleichen durchschnittlichen Anfangsgewicht von 58 g.

Die erste Gruppe bekam zur vitaminfreien Testnahrung Zulage von 2% gehärteten Lebertran und 5% Malzextrakt; die zweite Gruppe erhielt 5% Malzextrakt allein. Die Wachstums-

kurven der beiden Gruppen zeigen fast keinen Unterschied und bleiben deutlich hinter der normalen Kontrollkurve bei 5% unverändertem Lebertran und 5% Malzextrakt zurück.

Nun vertauschten wir in der ersten Gruppe den gehärteten Lebertran durch 2% unveränderten Tran. Es erfolgte zunächst ein Gewichtsabfall, der nach zirka 8 Tagen zum Stillstand kam, so daß die Kurve wieder horizontal verlief. Der wenige Gramm betragende Überschuß dieser Gruppe (gehärteter Lebertran 2% und Malzextrakt 5%) über die mit Malzextrakt allein gefütterten Ratten erwies sich somit als ein typischer Scheinansatz, dem die Reversion (*Schloß*) auf dem Fuße folgte. Erst bei 3% unverändertem Lebertran beginnt die Wachstumskurve sich deutlich über das frühere Niveau zu erheben; mit der Zeit reichen aber 3% und selbst 4% unveränderter Lebertran nicht aus, und erst bei 5% erfolgt gutes Wachstum.

Es ist auffallend, daß erst 5% der betreffenden Lebertranprobe das Wachstum nachhaltig förderten, während 2% desselben Lebertrans eine so ausgezeichnete prophylaktische und kurative antirachitische Wirkung hatten. Doch dürfen wir keine quantitativen Vergleiche ziehen, weil wir im einen Fall eine aus möglichst gereinigten, möglichst Faktor-A-freien Nahrungsstoffen zusammengesetzte Diät gebrauchten, während die Rachitisdiät jedenfalls noch ziemlich viel Faktor A enthielt.

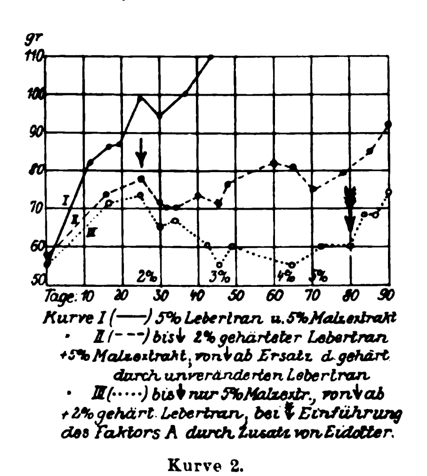
Bei der zweiten Gruppe, die bisher nur Malzextrakt als Vitamin-B-Quelle erhalten hatte, gaben wir nach 25 Tagen 2% gehärteten Lebertran zu, in der Annahme, daß, falls noch Faktor A vorhanden war, noch sehr geringe Mengen unter diesen Umständen einen Ausschlag der Wachstumskurve nach oben ergeben würden. Das Resultat war paradox. Das Körpergewicht begann unaufhaltsam abzusinken bis etwas unter das Anfangsgewicht, um dann erst zur Horizontalen umzubiegen. Es zeigt sich hier wieder die eigentümliche paradoxe, dekomponierende Wirkung vitaminfreien Fettes bei vitaminarmer Nahrung. Infolge des Faktor-A-Mangels ging nach 42 Tagen des Versuches eine erste Ratte ein, der nach 14 Tagen zwei weitere nachfolgten. Bei der Autopsie zeigten diese Tiere weder Xerophthalmie noch Rachitis. Erhöhung der Beigabe von gehärtetem Lebertran auf 3, 4 sogar 5% war nicht imstande, das Wachstum der überlebenden Tiere wieder auszulösen. Dieses setzte erst wieder ein, als dem gehärteten Lebertran Eidotter als Quelle von Faktor A zugesetzt wurde.

Es ist somit der Beweis erbracht, daß in der verwendeten Probe von gehärtetem Lebertran der Wachstumsfaktor A vollständig zerstört war.

*Prüfung des gehärteten Lebertrans auf antirachitische Wirkung.*

Wir behandelten rachitische Ratten mit Zusatz von 2% des soeben auf Wachstumsfaktor A geprüften gehärteten Lebertrans zur bisherigen Rachitisdiät.

Interessant ist zunächst die Tatsache, daß dieser gehärtete Lebertran imstande war, die rachitische Wachstumshemmung




Kurve 2.

aufzuheben, trotzdem er keinen Wachstumsfaktor A enthielt (siehe Kurven).

Sowohl makroskopisch (Fig. 14) als auch im Röntgen (Fig. 15) war nach der Behandlung mit Faktor-A-freiem gehärtetem Lebertran eine deutliche Heilungstendenz der experimentellen Rachitis nachzuweisen. Die Heilung war allerdings beim gehärteten Lebertran am wenigsten weit vorgeschritten unter allen verwendeten Lebertranproben. So waren die Verbiegungen der Rippen noch stärker ausgeprägt als bei den übrigen Gruppen. Die Knorpel-Knochengrenze der Rippen war vergleichsweise noch sehr stark aufgetrieben. Die parallel gestellten Knorpelzellsäulen waren lang.

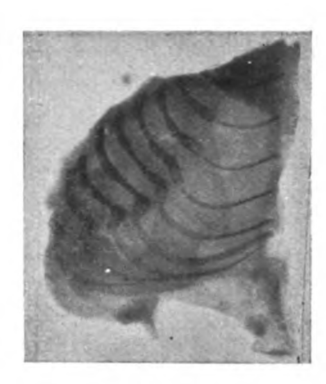
Aber auch hier erschien bei der histologischen Untersuchung durch *Wegelin* der größte Teil der rachitischen Metaphyse durch die Markkapillaren eingeschmolzen. (Siehe Tafel III, Fig. 2.) Das Osteoid um die Frakturstellen der Rippen

war von kalkhaltigem Knochen umgeben. Die Osteoidsäume um die übrigen Knochenbälkchen waren schmal geworden.

Im Kniegelenk gut kalkhaltige Knochenbälkchen ohne osteoide Säume. Grenze gegen die epiphysäre Knorpelplatte zackig; öfters kleine wuchernde Knorpelinseln inmitten der Knochenbälkchen.

Nach dem Resultat der histologischen Untersuchung besteht somit kein Zweifel, daß dem gehärteten Lebertran noch eine deutliche antirachitische Wirkung zukam, trotzdem der Faktor A (Wachstumsvitamin) nachweisbar zerstört war. Wir





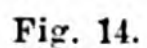


Fig. 14.

Fig. 15.

müssen somit auch aus dem Ergebnis dieser experimentellen Untersuchungen den Schluß ziehen, daß Wachstumsfaktor A und das antirachitische Prinzip des Lebertrans unmöglich miteinander identisch sein können.

Das immerhin noch ziemlich stabile Wachstumsvitamin des Trans hat sich noch viel empfindlicher erwiesen als das antirachitische Prinzip. Bei letzterem wäre man fast versucht den alten Horazischen Satz anzuwenden: „Naturam (sc. antirachiticam olei jecoris) expellas furca, tamen usque recurret". Eine gewisse Schädigung der antirachitischen Wirkung des Lebertrans konnten wir im Tierexperiment sowohl bei der Oxydation wie bei der Reduktion feststellen. Dies würde dafür sprechen, daß, wie schon lange vermutet, der ungesättigten Natur der Lebertranfettsäuren eine gewisse Bedeutung beizumessen ist. Denn sowohl Oxydation wie Reduktion greifen offenbar am chemisch besonders aktiven, ungesättigten Kohlen-

stoff an. Das Wesen der antirachitischen, kalkablagernden Wirkung des Lebertrans wird durch die Aufhebung der doppelten Bindungen des Kohlenstoffs allerdings noch nicht getroffen.

Der nähere Mechanismus der Lebertranwirkung ist auch durch die neuere experimentelle Forschung noch nicht geklärt. Wir können bloß feststellen, daß der Lebertran imstande ist, ein Phosphordefizit bei einem Kalküberschuß in der Nahrung unschädlich zu machen, ähnlich, wie es die Lichtwirkung tut. Dies muß auf indirektem Wege geschehen; denn der natürliche Phosphorgehalt des Trans reicht niemals aus, den Phosphorbestand des Skeletts unmittelbar zu erhöhen.

Unsere Untersuchungen sprechen in Bestätigung der Angaben *Schahads* dafür, daß der Lebertran keine Fermente enthält; ferner machen sie es ziemlich unwahrscheinlich, daß bestimmte Stoffe, insbesondere Vitamine im Lebertran das wirksame Prinzip darstellen, wenn wir vielleicht von einem das Lungenwachstum steigernden Hormon absehen.

Es bleibt, wie *Schloß* betont hat, als sicher erwiesen eigentlich nur die Dauerwirkung, und für diese sind vermutlich die Fettsäuren des Lebertrans ausreichend. Sie führen zu einer Verschiebung der Kalk- nach der Alkalienvorherrschaft im Darm. Dadurch wird der Kalk zur Resorption freigehalten oder freigemacht (*Birk*) und verliert seine Phosphorsäure entziehende schädliche Wirkung. Es werden aber, und dies ist wohl der springende Punkt, auch die Phosphate in vermehrtem Maße resorpiert. Interessant ist die folgende Feststellung von *Schloß:* „Daß es sich wirklich um eine Darmwirkung handelt, geht mit besonderer Evidenz aus der Tatsache hervor, daß nur in den Fällen, in denen die Ausfuhr der *Phosphorsäure* gesteigert war, eine Bilanzverbesserung durch den Lebertran möglich wurde und die Höhe dieser Verbesserung in direktem Verhältnis zur Höhe der Kotphosphorsäure stand". Wir verstehen nun, wie es unter der Lebertranwirkung zu einem Anstieg des Phosphatspiegels im Blute und damit zu einer Beseitigung der rachitischen „Dysämie" mit all ihren Folgeerscheinungen kommt. Bei der Resorption der Phosphorsäure dürfte vermutlich die in der Darmwand schon erfolgende Synthese mit den Fettsäuren des Lebertrans zu besonderen Lezithiden eine bedeutsame Rolle spielen. Diese Lezithide ihrerseits würden im Sinne *Noël Patons* die Phosphorsäure zu den Knochen bringen und sie dort unter Spaltungsvorgängen für den Verkalkungsprozeß zur Verfügung stellen. Ein ausreichen-

der Phosphatspiegel im Blute würde des ferneren die normalen „fermentativen“ Fähigkeiten der Markkapillaren und damit den normalen Ablauf der Knorpeleinschmelzungsvorgänge garantieren.

Mit bewußter Einseitigkeit haben wir bisher den Phosphorstoffwechsel auf Grund der experimentellen Erfahrungen in den Vordergrund geschoben. Wir haben in Bestätigung der Untersuchungen amerikanischer Autoren gezeigt, daß phosphorarme Nahrung bei einem Überschuß von Kalk bei Ratten eine Krankzeit erzeugt, welche nicht nur in den histologischen Veränderungen der Knochen, sondern auch im Mißverhältnis von Gehirn- und Lungenwachstum, im Verhalten gegenüber Sonnenlicht und Lebertran mit der menschlichen Rachitis die größte Ähnlichkeit hat. Gleichwohl halten wir uns nicht für berechtigt, die experimentelle Rattenrachitis mit der menschlichen Rachitis ohne weiteres zu identifizieren. Schon die Ernährungsverhältnisse bei der menschlichen Rachitis lassen eine analoge Phosphorarmut der Kost vermissen; enthält doch z. B. die Kuhmilch pro Liter 1,72 g CaO und 2,44 g $P_2O_5$[1]) (*Söldner*), die Frauenmilch dagegen 0,49 g CaO und 0,34 g $P_2O_5$. Ferner ist von einer prophylaktischen oder heilenden Wirkung von Zugaben von anorganischen Phosphaten bei der menschlichen Rachitis nichts bekannt. Leider ist auch die Wirkung des Lebertrans bei der Rachitis der Kinder nicht so prompt und konstant wie bei der experimentellen Rachitis. Der Lebertran wirkt, wie *Czerny* bemerkt hat, am besten bei relativ fettarm ernährten Kindern, während er bei besonders fettreicher Nahrung enttäuschen kann. Es ist deshalb bei der Lebertranbehandlung rachitischer Kinder der Zusammensetzung der Kost die größte Aufmerksamkeit zu schenken. Nicht nur qualitativ ist die Diät zu regulieren, sondern ganz besonders auch quantitativ, da überreichliche Ernährung (Mast) auch die Lebertranbehandlung illusorisch machen kann, wie *Jundell* gezeigt hat. Wir konnten des ferneren bei der experimentellen Rachitis der Ratten nichts von Tetanie beobachten, welche die menschliche Rachitis so häufig begleitet.

Aus den verdienstvollen Untersuchungen *Mc Collums* und seiner Mitarbeiter geht hervor, welch bedeutsame Rolle das Mißverhältnis von Ca zu P bei der Entstehung der experimentellen Rachitis spielt. Auf dieses Mißverhältnis kommt es

[1]) Es bleibt weiter aufzuklären, weshalb es gleichwohl im Serum rachitischer Kinder zu dem Verhältnis Ca 8,5 mmg %: P 2,4 mmg % kommt.

weit mehr an als auf die absoluten Mengen der betreffenden Mineralstoffe. Auch ein umgekehrtes Mißverhältnis, ein Überschuß von Phosphorsäure und ein relativer Mangel an Kalzium, führt nach *Shipley*, *Park*, *Mc Collum* und *Simmonds*[1]) zu experimenteller Rachitis der Ratten, und diese Autoren haben deshalb die Frage aufgeworfen, ob es verschiedene, klinisch differenzierbare Rachitisarten gebe. Im Experiment unterschied sich die Rattenrachitis bei Phosphatüberschuß und relativem Kalkmangel von der in dieser Arbeit studierten Form durch etwas abweichende histologische Befunde und durch häufige Verbindung mit Tetanie. (Vgl. die Phosphattetanie nach *Freudenberg* und *György*.) Im Blut bestand ein annähernd normaler Phosphatspiegel, aber ein Defizit an Kalzium. Hauptsächlich, aber nicht ausschließlich bei Erniedrigung der Ca-Ionen beobachteten die Autoren Tetanie. Diese Form der Rachitis wird durch Licht und Kalzium, Lebertran und Kalzium geheilt, wobei das Kalzium für die Heilung wesentlich ist.

Mit eindrucksvoller Deutlichkeit lehren die modernen Forschungen über experimentelle Rachitis, dem Mineralstoffwechsel und seinen Beziehungen zu den übrigen Nahrungsbestandteilen und zum Licht die größte Beachtung zu schenken. Noch viele mühsame und geduldige Forschungsarbeit ist hier zu leisten. Mit noch so sensationellen, hypothetischen Annahmen von antirachitischen, vitaminartigen Stoffen wird ohne besonderen Einblick in ihren Wirkungsmechanismus auf den Mineralstoffwechsel unser Kausalitätsbedürfnis auf die Dauer nicht befriedigt.

## *Literaturverzeichnis.*

*Aron*, Mtsschr. f. Kinderh. XIII. Bd. S. 359. 1915. — *Berg, R.*, Die Vitamine. 1922. — *Birk, W.*, Untersuchungen über den Einfluß des Phosphorlebertrans auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Kinder. Mtsschr. f. Kinderh. 1908. VII. S. 450. — *Bloch, C. E.*, Der fettlösliche A-Stoff u. die Rachitis. Czerny-Festschrift. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 25. — Brit. med. Journ. 1922. p. 611. Sunlight and Rickets. — *Chick, H.*, *Dalyell, E.*, *Hume, M.*, *Mackay, H.*, *Henderson*, *Smith* und *Weinberger, H.*, Ztschr. f. Kinderh. 1922. 34. 75 und Lancet. 1922. II. 7. — *Cozzolino, O.*, Carenza lipo solubile e rachitismo. La Pediatria. 30. fasc. 3. 1922. — *Czerny* und *Keller*, Des Kindes Ernährung. Bd. II. S. 692. — *Czerny, A.*, Rachitis in Kraus und Brugsch. Bd. IX. 1. 317. 1921. — *Cheadle*, The Brit. Med. Journ. No. 24. 1888. — *Diesing*, Beitrag zur Ätiologie der Rachitis. Dtsch. med. Wschr. 1913. S. 552. — *Degkwitz*, Experimentelle Studien zum Rachitis-

---

[1]) Is there more than one kind of rickets? Am Journ. Dis. of children. February 1922.

problem. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. XXIV. H. 4 u. 5. — *Eckert*, Pathologie u. Therapie des älteren Kindes in Kraus-Brugsch. Bd. IX. S. 742. — *Eckstein, A.*, und *M. v. Möllendorf*, Histophysiolog. Untersuchungen über den Einfluß der Bestrahlung mit der Quecksilberquarzlampe. Arch. f. Kinderh. 72. — *Embden*, Über die Bedeutung der Phosphorsäure für die Muskeltätigkeit und Leistungsfähigkeit. Med. Kl. 1919. Nr. 30. — *Engel, St.*, Die Rachitis eine Verkümmerungskrankheit. Med. Kl. 1920. Nr. 15. — *Feer, E.*, Zur geographischen Verbreitung und Ätiologie der Rachitis. Festschrift für Hagenbach-Burkhardt. 1897. — *Derselbe*, Zum Milchbedarf der Kinder und zur Ätiologie der Rachitis. Med. Kl. 1916. Nr. 8. — *Derselbe*, Die Einwirkung des Höhenklimas auf das kranke Kind. Schweiz. med. Wschr. 1921. Nr. 19. — *Findlay, L.*, Brit. med. Journ. 1908. — *Derselbe*, Discussion on the etiology of rickets. British med. Journ. 1922. p. 849. — *Freise*, Experimentelle Untersuchungen über die Ernährungsbedingungen des Wachstums. Jahrb. f. Kinderh. 1920. Bd. 91. S. 79. — *Freudenberg, E.*, und *György, P.*, Der Verkalkungsvorgang bei der Entwicklung des Knochens. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 24. 1923. Literatur. — *Funk, C.*, Die Vitamine. 1922. — *Glanzmann, E.*, Die biologische Bedeutung der Vitamine für die Kinderheilkunde. Schweiz. med. Wschr. 1922. Nr. 3 u. 4. — *Goldblatt, H.*, und *S. Zilva*, The relation between the growthpromoting and antirichitic functions of certain substances. The Lancet. 1923. S. 647. — *György, P.*, Über Rachitis u. Tetanie. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 102. H. 3 u. 4. 1923. — *Hamburger, R.*, Therapie der Rachitis. D. med. Wschr. 1922. 14. 451. — *v. Hansemann*, Rachitis als Volkskrankheit. Kl. Wschr. 1906. Nr. 9. — *Hausmann*, Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie. Wien 1923. — *Heß* und *Unger*, The clinical rôle of the fat soluble A vitamine, its relation to rickets. J. Amer. med. Assoc. 74/217. 1920. — *Dieselben*, J. Amer. med. Assoc. 1921. — *Dieselben*, The seasonal incidence of rickets. Amer. J. Dis. Child. 1921. XXII. 186. — *Heß, Mc Cann* und *Pappenheimer*, The failure of rats to develop rickets on a diet deficient in Vitamin A. The J. of biolog. Chemistry. Vol. 47. 1921. Nr. 2. — *Heß, Unger* und *Pappenheimer*, The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. The J. of biolog. Chem. Vol. 50. Nr. 1. 1922. — *Heß, A. F.*, The effect of light on rickets. British med. J. 1922. II. S. 85. — *Heubner*, Lehrb. d. Kinderh. 1906. — *Hopkins*, Brit. med. J. 1920. — *Hodgson*, Vitamin deficiency and factors in metabolism relative to the development of rickets. Lancet. 1921. S. 945. — *Howland* und *Marriot*, Quart. J. of med. Vol. 11. 1918. — *Howland* und *Kramer*, Amer. J. of dis. of Child. 22. 1921 u. 1922. — *Dieselben*, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 25. — *Hochsinger, C.*, Rachitis in Pfaundlers u. Schloßmanns Handb. d. Kinderh. 1923. — *Hutchison, H. S.*, Quarter. J. med. J. 1922. p. 167 u. Brit. med. J. 1922. p. 659. — *Huldschinsky*, Ztschr. f. orthop. Chir. Bd. 39—42. D. med. Wschr. 1919. Nr. 26. 1920. Nr. 6. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 26. Strahlentherapie. Bd. 11. 1920. — *Iscovesco, H.*, Lecithide contenue dans l'huile de foie de morue. Compt. rendu de soc. de biologie. I. 34. II. 74. II. 117. 1913. 10. u. 17. janv. 1914. — *Iscovesco*, Revue de gynée. et chirurg. abdom. 1919. 22. — *Jundell*, Ätiologie und Behandlung der Rachitis. Hygiea. Nov. 30. 1921. — *Kassowitz*, Die normale Ossifikation und die Erkrankungen des Knochensystems bei Rachitis und hereditärer Syphilis. Wien. med. Jahrb. 1879. 80. 81. 84. — *Klotz, M.*, Berl. kl. Wschr. 1921. — *Derselbe*, Die Rachitis. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 24. 1923. Literatur. — *Mc Collum, Simmonds*,

*Parson, Shipley* a. *Park,* The production of rachitis and similar diseases in the rat by defective diets. Journ. of biolog. Chem. Vol. 45. Nr. 2. 1921. — *Dieselben,* The effect of cod liveroil administred to rats with experimental rickets. Ebenda. — *Mc Collum, Simmonds, Shipley* a. *Park,* The production of rickets by diets low in Phosphor and fatsoluble A. J. biol. Chem. 1921. Bd. 47. 507. — *Dieselben,* A delicate biolog. test for Ca depositing substances. J. biolog. Chem. 1922. 51. S. 61. — *Mc Collum,* und *H. Simmonds.* The effect of starvation on the healing of rickets. John Hopkins Hosp. Bull. Jan. 1922. — *Mc Collum, Simmonds, Becker, Shipley,* Studies on experimental rickets. An experimental demonstration of the existence of a vitamin, which promotes Calcium deposition. J. of biol. Chem. Vol. 53. 1922. — *Mellanby, E.,* An experimental investigation on rickets. Lancet. 1919. March. — *Derselbe,* Experimental Rickets. London 1921. Medical Research Committee. Special reports. Series No. 61. — *Derselbe,* Discussion on the etiology of rickets. Brit. med. J. 1922. II. p. 852. — *Meyer, L. F.,* Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels im Säuglingsalter. Biochem. Ztschr. 1908. 12. 422. — *Möller, M.,* Der Einfluß des Lichtes auf die Haut im gesunden und krankhaften Zustand. Stuttgart 1900. — *v. Noorden.* Über Phosphorsäure in der Kost und als Medikament. Therap. Halbmonatsschr. 1921. H. 341. — *Orgler,* Über den Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Mtsschr. f. Kinderh. 1911. 10. 373. — *Paton Noël, Rickets,* A theory of the metabolic disturbances and of its association with tetany. Brit. med. J. 1922. Vol. I. S. 379. — *Pincussen, L.,* und *Momferratos Floros,* Bioch. Ztschr. 1921. S. 86. — *Raczynski, J.,* Recherches experimentales sur le manque d'action du soleil comme cause du rachitisme. C. r de l'assoc. internat. de pédiatrie. I. Congrès. Paris 1912. — *Raudnitz,* Jahrb. f. Kinderh. Bd. 45. Nr. 87. — *Rothberg,* Über den Einfluß der organ. Komponente auf den Kalkansatz künstlich genährter Säuglinge. Jahrb. f. Kinderh. 190. 66. 69. — *Rößle, R.,* Wachstumspathologie im Kindesalter. Mtsschr. f. Kinderh. 1923. Bd. 24. H. 4 u. 5. — *Derselbe,* Wachstum und Altern. München 1923. — *Schabad,* Zur Frage vom Wesen der günstigen Wirkung des Lebertrans. Mtsschr. f. Kinderh. XI. 1912. — *Derselbe,* Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. Arch. f. Kinderh. 1910. 52. 53. 54. — *Derselbe,* Der Phosphor in der Therapie der Rachitis. Ztschr. f. kl. Med. 1909. 67. S. 454. 68. 69. — *Schloß, E.,* Die Pathogenese und Ätiologie der Rachitis. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderh. 1917. Bd. 15. — *Seitz, L., Wintz, H.,* und *L. Fingerhut,* Über die biolog. Funktion des Corp. luteum. M. med. Wschr. 1914. H. 31. — *Stöltzner, W.,* Zur Behandlung der Rachitis mit Lebertran. M. med. Wschr. 1921. S. 272. — *Derselbe,* Die Rachitis als Avitaminose. M. med. Wschr. 1921. S. 1481. — *Wengraff,* Rachitis und Wachstum. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 34. (1—4.) — *Wieland, E.,* Die rachitische Wachstumsstörung des Skeletts. Handb. d. allg. Path. und path. Anat. des Kindesalters. v. Brüning und Schwalbe. II. Bd. I. Abt.

XI.

# Beitrag zur Pathogenese des Icterus gravis neonatorum.

Von

Dr. WALTHER HOFFMANN,

St. Gallen.

Einen wichtigen Fortschritt in der Erforschung des Ikterus haben uns die Arbeiten *Hymans van der Bergh* gebracht. Mit Hilfe seiner Gallenfarbstoffproben wies er nach, daß das Bilirubin im Serum in zwei Modifikationen auftreten kann, und daß es durch deren Feststellung gelingt, die Fälle von Ikterus mit Gallenstauung von denjenigen ohne Gallenstauung zu trennen. Die letzteren Fälle sind durch das Vorhandensein des sogenannten funktionellen oder anhepatischen Bilirubins gekennzeichnet, das durch Blutzerfall in den Zellen des retikulo-endothelialen Systems entstehen, die Leberzellen noch nicht passiert haben soll, und das die positive Diazoprobe erst nach Vorbehandlung mit Alkohol ergibt, während das Bilirubin des Stauungsikterus schon bei der direkten Diazoprobe sofortige Rotfärbung zeigt.

So konnte *Lepehne* [1]) auf Grund der Hymans van der Berghschen Untersuchungsmethode den Icterus neonatorum in die Gruppe des hämolytischen Ikterus weisen.

Beim Icterus gravis der Neugeborenen jedoch scheint es ihm viel wahrscheinlicher, daß es sich um einen Stauungsikterus handle. Er hält es für möglich, daß hier zwei Untergruppen unterschieden werden müssen: 1. die habituelle, familiäre Form, die von *Hart*[2]), *Yllpö*[3]) und *Pfannenstiel*[4]) nur als Steigerung des Icterus neonatorum ohne infektiöse Grundlage aufgefaßt wird; 2. die septische Form.

Der von *Lagrèze* zuerst beschriebene familiäre Ikterus der Neugeborenen charakterisiert sich nach *Pfannenstiels* eingehender Darstellung folgendermaßen: schon am ersten Tag auftretender, rasch zunehmender Ikterus bei ausgetragenen, kräftigen Kindern; reichliches Vorkommen gelösten Gallenfarbstoffes im Urin, gallig gefärbte, oft dyspeptische Stühle; oft hämorrhagische Diathese, meningeale Reizerscheinungen, gelb gefärbte, katarrhalische Absonderungen der Schleimhäute der Respirations- und Verdauungsorgane; Fehlen von länger dauernden Temperatursteigerungen.

*Knöpfelmacher*[5]) jedoch wendet sich gegen diesen Versuch, eine besondere familiäre Form aufzustellen. Er faßt auch die

Fälle *Pfannenstiels*, bei denen letzterer eine infektiöse Grundlage glaubt ablehnen zu müssen, in einleuchtender Argumentierung als septischer Natur auf und nimmt in den Rahmen des septischen Ikterus auch die Buhlsche, die Winckelsche Krankheit, die von *Laroyenne* und *Charrin* dargestellte Maladie broncée hématique und die von *Lesage* und *Demelin* als enterale Infektion beschriebenen sporadischen und epidemischen Fälle auf

Während bakteriologische Untersuchungen teils negative (*Yllpö*, *Hart* usw.), zum großen Teil jedoch positive Anhaltspunkte für eine infektiöse Grundlage ergaben, so „liegen bisher qualitative Blutuntersuchungen noch nicht vor. Jedenfalls bedarf die Frage des Icterus neonatorum gravis noch einer weiteren Durchforschung" (*Lepehne*). Es verlohnt sich vielleicht darum, folgende Beobachtung wiederzugeben. Bei der Bearbeitung dieses Falles bin ich Herrn Dr. *M. Hausmann* für Unterstützung und wertvollen Rat sehr zu Dank verpflichtet.

Eltern und 1½jähriger Bruder sind gesund. Eine Schwester der Mutter litt mit 9 Jahren an kurzdauernder Gelbsucht. Sonst waren in der Verwandtschaft keine Gelbsuchtsfälle zu verzeichnen. Ein Jahr vor der Geburt des Patienten Abortus mit 3 Monaten. Schwangerschaft und Geburt des Patienten (2. April 1923) verliefen normal. Nach der Geburt erkrankte die Mutter an leichter Appendizitis.

Das ausgetragene, normal entwickelte Kind soll schon vom ersten Tage an an Gelbsucht gelitten haben, die immer ausgeprägter wurde. Bereits am zweiten Tage habe es so gelb wie eine Wachsfigur ausgesehen. *Im Alter von zirka 10 Tagen* einmal *Bluterbrechen* und *hellrotes Blut im Stuhl.* Von diesem Zeitpunkt an fiel der Mutter die *auffallend helle Farbe des* von Anfang an *diarrhoischen*, zirka zehnmal täglich entleerten *Stuhles* auf. Seit dem zehnten Lebenstage zunehmendes, sehr starkes Erbrechen und fortschreitende *ausgesprochene Abmagerung,* Schlafsucht. Verlauf stets fieberfrei.

24. April 1923: Aufnahme ins Kinderheim: 3 Wochen altes, abgemagertes Brustkind, 2,56 kg. *Haut und Skleren stark dunkelgrüngelb.*

Herzaktion regelmäßig 128, Atmung durch den Mund (Adenoide) 24, Analtemperatur 36,2°, Herz, Lungen o. B. Abdomen nicht aufgetrieben. *Milz in der Mammillarlinie 1½, Leber 2 querfingerbreit vorragend.* Leber von derber Konsistenz, scharfrandig. Nervensystem o. B.

Der *gelbe, dünne, schleimige Stuhl* enthält einzelne abgegrenzte Klumpen frischen Blutes und mikroskopisch reichlich Fetttropfen.

Im *dunkelbernsteingelben, klaren Urin* finden sich ganz vereinzelte Leukozyten, sehr spärliche, runde Epithelien und einzelne intensiv gelbe Schollen.

*Gmelinsche Probe stark* +.
Urobilin —.
Urobilinogenprobe auch beim Erwärmen —.
Diazo —.
Blut: *Erythrozyten 2,1 Millionen*, Leukozyten 12200.
Polynukl. Neutrophile 32%,
Lymphozyten 60½%,
Eosinophile 1½%,
Myelozyten ½%,
Große Mononukl. und Übergangsformen 5½%.

Reichlich kernhaltige Erythrozyten, vereinzelte Megaloblasten. Deutliche Anisozytose und Polychromasie. Die *Leukozyten zeigen toxische Kernveränderungen* (plumpe Segmentierung, zum Teil pyknotische Färbung und gröbere Protoplasmagranulierung). Bei der Blutentnahme stark verlängerte Nachblutungszeit.

Bei abgerahmter Frauenmilch werden die *Stühle* seltener, gebunden, sind jedoch immer noch stark schleimig. Ihre Farbe wird *grasgrün*. Urobilin —, *Bilirubin* +++, *mikroskopisch: Schleim, Leukozyten, Epithelien*, Fetttropfen, Blut —.

Die sichtliche Besserung des Allgemeinbefindens hält nach vorübergehender dyspeptischer Verschlimmerung mit stark spritzenden, stinkenden Stühlen und Gewichtssturz bis 2,2 kg an. *Parallel mit der Besserung der Stuhlbeschaffenheit beginnt der Ikterus langsam abzunehmen;* besonders deutlich war dies beim Übergang zu abgerahmter Frauenmilch. Das Gewicht steigt ganz allmählich.

Blutuntersuchung am 8. Mai: *2,19 Millionen Erythrozyten.*

Resistenz der gewaschenen Erythrozyten: $H_1$ *0,53 % NaCl,*
$H_2$ 0,45—5 % NaCl,
$H_3$ 0,25 % NaCl.

*Das stark gelb gefärbte Serum zeigt sowohl bei der direkten wie bei der indirekten Diazoprobe* nach Hymans van den Bergh *prompte Reaktion.* Wassermann —.

In der Nähe der Inzisionsstelle für die Blutentnahme an der rechten Ferse entwickelte sich trotz sorgfältigen Verbindens ein langdauernder, kleiner, subkutaner *Abszeß*, dessen Eiter kulturell *ausschließlich Kolibazillen* enthielt.

Die Dauer des manifesten Ikterus betrug von der Geburt an gerechnet ca. 7—8 Wochen; auch nachher zeigte die Gesichtsfarbe des Kindes noch monatelang einen leicht gelblichgraugrünen Ton. Der Urin ist auch jetzt noch (im Alter von 5 Monaten) trotz negativer Gallenfarbstoffreaktion im Vergleich zum Urin anderer gleichaltriger Brustkinder eine geringe Spur gelblicher und der Stuhl ein wenig heller.

Blutuntersuchung am 15. Juni (nach Verschwinden des Ikterus):

Hämoglobin 84 %. Erythrozyten 2,8 Millionen, noch mäßige Anisozytose, keine Polychromasie mehr; keine kernhaltigen Erythrozyten mehr.

Leukozyten 11000.
Polynukl. Neutrophile 24½ %,
Lymphozyten 56 %,
Eosinophile 12 %,
Große Mononukl. und Übergangsformen 6 %,
Mastzellen 1½ %.

16. August: Hämoglobin 73 %. Erythrozyten 3,92 Millionen. Reichlich Blutplättchen.

Leukozyten 7000.
Polynukl. Neutrophile 32 %,
Lymphozyten 58½ %,
Eosinophile 2 %,
Große Mononukl. und Übergangsformen 7½ %.
Resistenz der gewaschenen Erythrozyten: $H_1$ *0,52 % NaCl,*
$H_2$ 0,47—0,45 % NaCl,
$H_3$ 0,26 % NaCl.

Eine Probe auf hämoklasische Krise am 11. September ergab 20 Minuten nach 180 g Vollmilch ein Ansteigen der Leukozytenzahl von 5600 auf 6700 und eine Vermehrung der Lymphozyten von 52½ % auf 63½ % auf Kosten der Polynukleären. Die Lymphozytenvermehrung, sowie eine leicht positive Lävuloseprobe deuten darauf hin, daß auch jetzt noch eine gewisse Leberschädignug vorhanden ist.

Das normal gefärbte Serum ergibt am 16. August bei der direkten Bilirubinprobe eine negative Reaktion, bei der indirekten erst nach längerer Zeit eine ganz schwache Lilafärbung. Die Milz hat an Größe etwas abgenommen, sie ragt jedoch jetzt noch (im Alter von 5 Monaten) einquerfingerbreit unter dem Brustkorbrand hervor, die Leber in der Mammillarlinie zweiquerfingerbreit.

Was die Konstitution des Säuglings anbetrifft, muß hervorgehoben werden, daß es sich um ein *hypotrophisches Kind* handelt, das trotz genügender Ernährung mit steigender Menge Frauenmilch und späteren Zulagen nur sehr langsame Gewichtszunahmen zeigte (mit 5 Monaten 3,3 kg).

Die in den ersten 6 Lebenswochen vorhandenen *Untertemperaturen* machten zwar mit der Besserung des Ikterus normaleren Temperaturen Platz; aber auch jetzt noch ist das Kind gegen Kälte sehr empfindlich und reagiert dabei rasch mit leichter zyanotischer Verfärbung. Es muß deshalb immer noch etwas wärmer gebadet werden als andere Säuglinge. Seit dem Alter von 3 Monaten zeigten sich Manifestationen exsudativer Diathese: Intertrigo der Halsfalten, Ohrrhagaden, sowie leichter Gneis.

Der Ausfall der Diazoprobe zeigte, daß sowohl hepatisches wie anhepatisches Bilirubin im Serum vorhanden war; eine ausschließlich hämolytische Entstehung des Ikterus analog dem physiologischen Ikterus der Neugeborenen muß hier somit abgewiesen werden. Ein mechanischer Ikterus ist durch die prompte direkte Diazoreaktion sicher erwiesen; es stimmt dieser wohl erstmals nach der Methode Hymans van der Bergh untersuchte Fall demnach mit der Annahme *Lepehnes* überein, daß es sich hier um Stauungsikterus handle. Allerdings muß in dem vorliegenden Falle daneben auch noch eine ausgesprochene hämolytische Komponente angenommen werden. Es liegt also *in unserem Falle eine Kombination von partiellem Stauungsikterus mit hämolytischem Ikterus* vor.

Die Tatsache des Vorhandenseins von hepatischem Bilirubin im Serum beim Icterus gravis erklärt, warum hier im Gegensatz zum physiologischen Ikterus der Neugeborenen und zum reinen hämolytischen Ikterus reichlich Gallenfarbstoff im

Urin auftritt, da die Nieren nur für das hepatische Bilirubin des Stauungsikterus durchlässig zu sein scheinen.

Als Ursache der Gallenstauung dürfen wir bei unserer Patientin wohl eine enterogene Infektion der Gallenwege analog den Verhältnissen beim katarrhalischen Ikterus annehmen, möglicherweise aufgepfropft auf einen gewöhnlichen Icterus neonatorum. Die Stühle waren vom 10. Tage weg hell, wurden dann allerdings auf der Höhe der Krankheit intensiv grün. Nach der Heilung bestanden dann noch monatelang etwas hellere Stühle, als wir es normalerweise bei Frauenmilchernährung zu sehen gewohnt sind.

Am überzeugendsten für eine enterale Infektion spricht der auffallende Parallelismus der ikterischen mit den dyspeptischen Erscheinungen. Sowie es gelang, durch entsprechende Diät und Maßnahmen die diarrhoischen, stinkenden Stühle zu bessern, begann auch der Ikterus zurückzugehen. Auch der Befund von Leukozyten und Darmepithelien in den dyspeptischen Stühlen spricht in diesem Sinne.

Ob es sich um eine septische Allgemeininfektion gehandelt hat, wage ich nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Trotz fehlenden Fiebers könnten hierfür die Melaena, das blutige Erbrechen am 10. Lebenstage, die Milzschwellung, der allerdings spärliche Befund von Leukozyten und Epithelien im Urin, die toxischen Veränderungen der Leukozyten im Blut und vielleicht auch der Koliabszeß in der Nähe der Ferseninzision herangezogen werden Für letzteren kommt jedoch auch eine äußere Infektion in Betracht.

Hervorzuheben ist jedenfalls die wichtige Rolle der Darminfektion, wie ja auch *Pfannenstiel, Knöpfelmacher, Lesage* und *Demelin* das Bestehen von Darmkatarrhen beim Icterus gravis betonen.

Nicht zu vernachlässigen ist die hämolytische Komponente in unserem Krankheitsbild, die in der starken Erythrozytenverminderung bei relativ hohem Hämoglobingehalt, der Polychromasie, Anisozytose, den vielen kernhaltigen Erythrozyten, der Pleiochromie der Stühle auf der Höhe des Krankheitsbildes zum Ausdruck kommt. Auch die leichte Verminderung der Resistenz der Erythrozyten kann hier erwähnt werden.

Ob diese hämolytischen Erscheinungen einer septischen Infektion zugeschrieben werden müssen oder lediglich eine Steigerung des physiologischen Icterus neonatorum darstellen, sei dahingestellt. Die erstere Annahme ist nicht unwahrscheinlich, beobachtet man doch gerade beim septischen Ikterus wie in unserem Falle sehr oft eine Kombination von toxisch infektiös

bedingter partieller Gallenstauung mit hämolytischen Vorgängen.

*Ein wichtiges Moment in der Pathogenes des Icterus gravis der Neugeborenen spielen wohl konstitutionelle Verhältnisse.* Es ist gewiß kein Zufall, daß es sich bei unserem Patienten um ein Kind handelte, das später ausgesprochene Zeichen der exsudativ lymphatischen Diathese aufwies. In diesem Zusammenhang darf erwähnt werden, daß auch *Pfannenstiel* zu den charakteristischen Eigenschaften des „habituellen" Icterus gravis neonatorum Neigung zu Transsudationen in die serösen Höhlen sowie Schleimhautkatarrhe des Respirations- und Digestionsapparates zählt.

Beim katarrhalischen Ikterus ist mir schon lange die Bedeutung der exsudativ-lymphatischen Diathese aufgefallen, da ich beobachtete, daß es sich fast stets um Kinder mit Erscheinungen dieser abnormen Konstitution handelte. Neben der geringeren Resistenz gegenüber Infektionen kommt bei diesen Individuen wohl auch die ausgesprochene Neigung zu entzündlichen Schwellungszuständen der Schleimhäute in Betracht, welche natürlich für die Entstehung eines Stauungsikterus von Belang sein können.

Auch *Eppinger*[6]) nimmt auf Grund von zwei Sektionsbefunden für einen Teil der katarrhalischen Ikterusfälle eine entzündliche Schwellung des lymphatischen Gewebes an, das sich schon normalerweise, allerdings in individuell sehr verschiedener Stärke, gleichsam als Tonsille in der Wandung des Choledochus in der Papilla Vateri vorfindet. Wie beim katarrhalischen Ikterus so genügt auch beim Icterus gravis des Neugeborenen sicherlich nicht nur die Infektion zum Zustandekommen des Krankheitsbildes, sondern es bedarf auch hier einer konstitutionellen Bereitschaft. Auch beim gewöhnlichen Icterus neonatorum ist von *Abeles*[7]), der das ausgesprochen familiäre Vorkommen beobachtete, auf dieses Moment hingewiesen worden. Aus dieser Anschauung heraus gelingt es auch, das „habituelle" Auftreten des Icterus gravis bei verschiedenen Kindern ein und derselben Familie zu erklären, ohne deswegen ein eigenes Krankheitsbild aufstellen zu müssen.

## *Literaturverzeichnis.*

[1]) Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 20. S. 234. — [2]) Berl. kl. Wschr. 1917. Nr. 3. — [3]) M. m. Wschr. 1918. Nr. 4. — [4]) M. m. Wschr. 1908. Nr. 42 — [5]) Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 5. — [6]) *Kraus* u. *Brugsch*, Handb. d. inn. Med. Bd. VI, 2. Hälfte. — [7]) Med. Kl. 1915. Nr. 48.

XII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktor: Prof. *E. Feer*].)

# Über Anaemia perniciosa und Perniciosa-ähnliche Anämien im Kindesalter.

Von

Dr. A. HOTZ.

Die perniziöse Anämie gilt im Kindesalter als eine äußerst seltene Krankheit. So berichtet z. B. *Näegeli* nur über drei ihm bekannte sichere Fälle. Einer derselben wurde in unserer Klinik beobachtet und die Diagnose durch Prof. *Näegeli* selbst bestätigt. Er soll in dieser Arbeit als typischer Fall von perniziöser Anämie beschrieben werden.

Es sind uns in den letzten zwei Jahren weitere zwei Fälle schwerer Anämie bei Kindern zu Gesicht gekommen, die als Perniciosa-ähnliche Anämien zu bezeichnen sind. Der eine derselben kam ad exitum. Auch die Sektion ergab einen Befund, wie er bei perniziöser Anämie gefunden wird. Diese Beobachtung wird von pathologisch-anatomischer Seite bearbeitet und beschrieben werden, und ich will dieser Publikation nicht vorgreifen[1]). Gleichzeitig mit diesem Fall lag ein zweites Kind mit schwerer Anämie auf der Klinik, das sich heute noch in ganz wesentlich gebessertem Zustande daselbst befindet, und das, wenigstens eine Zeitlang das Blutbild der perniziösen Anämie aufwies. Bemerkenswerterweise handelt es sich beidemal um Kinder, die das typische Bild des *Herterschen Infantilismus* darboten. Nun sind Anämien, leichtere und schwerere, bei dieser Krankheit ja wohl bekannt und wohl so gut wie immer vorhanden; aber ich konnte in der Literatur nichts darüber finden, daß Anämien vom Perniciosa-Typus bei Herterscher Krankheit beobachtet worden sind.

Von 19 hämatologisch untersuchten Fällen von Herterscher Krankheit der Züricher Kinderklinik wiesen 15 eine deutliche

---

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Diese Arbeit ist inzwischen erschienen: Siehe Schweiz. med. Wschr. 1923. Nr. 48: *Dietrich Vischer*, Perniziöse Anämie im frühen Kindesalter.

Anämie auf mit einem Färbeindex fast immer unter 1, meistens von 0,7 bis 0,9, aber auch tiefer bis 0,4, nur in einem Fall betrug er über 1 (1,1). Das Hämoglobin sank nie unter 30 %, die Zahl der Erythrozyten nie unter 3 Millionen.

Es bestehen aber im klinischen Bild und im Verlauf der Anämien vom Typus perniciosus bei Herterscher Erkrankung bemerkenswerte Unterschiede gegenüber der typischen, echten Anaemia perniciosa, wie wir ihn in einem Fall zu beschreiben in der Lage sind, die uns, wenigstens in einem Fall, mit großer Wahrscheinlichkeit dafür zu sprechen scheinen, daß es sich um eine besondere Anämieform vom Typus der Perniciosa handelt, obschon das Blutbild, wie bereits erwähnt, längere Zeit nicht von demjenigen der Anaemia perniciosa vera zu unterscheiden war.

*Beobachtung 1.* Anaemia perniciosa. Anna K., 11 Jahre alt, ins Kinderspital aufgenommen am 17. 4. 1918. *Familienanamnese* o. B. Geburtsgewicht 3½ kg. 2 Wochen gestillt, dann künstlich ernährt. Entwickelte sich gut. Mit 3 Jahren *Bronchialkatarrh*, mit 9 Jahren *Lungen- und Brustfellentzündung.* Erholte sich nur langsam, *war immer etwas blaß*, aber lange nicht wie jetzt. Vom 3. Jahr an *eitrige Entzündung des Nagelbettes* beider Daumen, seit einem Jahr auch des Mittelfingers. Zuerst bestand die Eiterung an den Daumennägeln nur im Sommer, seit einigen Jahren auch im Winter. Behandlung durch einen Dermatologen mit Arsen und Salben war ohne Erfolg.

Im Winter 1917/18 hatte das Mädchen *hie und da einen* bis einige Tage *Fieber* und *Durchfall.* Seit Beginn des Frühjahrs ist das Mädchen *blässer* als früher, wurde *matt*, hatte *heftigen Juckreiz in der Vagina*, der jetzt wieder verschwunden sei. Anfangs März wieder 1 Tag Durchfall und *Bauchweh* mit *Brechen. Temp. 40°.* Sonst war der Stuhl immer gut. Pat. *geht schon 1 Jahr nicht mehr zur Schule.* Wurde vor zirka 1 Jahr wegen *Oxyuren* mit Pulvern und Knoblauchklystieren behandelt.

Im 1. Lebensjahr *Paraffineinspritzung* wegen Nabelbruch. Gute Heilung.

Wird wegen der zunehmenden Blässe und Müdigkeit in die Klinik gebracht.

*Status praesens:* Gut entwickeltes Mädchen in gutem Ernährungszustand von *hochgradiger, fast durchscheinender Blässe.* An Ellenbogen und Tibien einige *blaue Flecken* (Suggilationen).

Die *Zunge* ist sehr blaß, hat etwas *gelatinöses Aussehen* und ist den Rändern entlang wie gekerbt (Eindrücke der Zähne).

Herz: leicht vergrößert. *Systolisches Geräusch* mit Maximum über der Pulmonalis. 2. P.T. verstärkt. Puls kräftig, regelmäßig.

Lungen frei.

Leber und Milz nicht zu fühlen.

Beide *Daumennägel und derjenige des rechten Mittelfingers sehr dick, von tiefen Querfurchen durchzogen, Nagelbett verdickt, bläulichrot.*

Drüsen: nicht merklich vergrößert, nicht druckempfindlich.

Knochen gut gebaut, fest, nicht druckempfindlich.

Nervensystem o. B.

Temp. 37,7.

Augenhintergrund: Gefäße hell, durchscheinend, dünn, sonst o. B.

Urin: Alb. — Sacch. — Diazo. — Azeton — *Urobilinogen* +.

Stuhl: Keine Parasiteneier.

Pirquet und Wassermann negativ.

*Blut:* Erythrozyten 1320000, Hämoglobin 30 Sahli, Färbeindex: 1,1, Leukoz. 7800, Polyz. 42½ %, ly. 44¼ %, Monoz. 2 %, Eos. 1 %, Mastz. ¼ %.

Auf 400 Leukozyten 2 Megaloblasten, sehr zahlreiche, stark und homogen gefärbte Megalozyten. Einzelne punktierte und polychromatische Erythrozyten. Mikrozyten. Aniso-Poikilozytose. Einzelne Jollykörper.

Blutplättchen spärlich, darunter auffallend große Formen.

Leukozytenkerne stark segmentiert, Blutserum, bernsteinfarben.

*Verlauf:* In den ersten Tagen waren Befinden und Appetit ordentlich, dann trat eine *Verschlimmerung* ein. Das Kind wurde *matter*, der Appetit wurde schlechter, von Zeit zu Zeit *Brechen* und etwas *Nasenbluten*. Die *Blässe wurde immer erschreckender;* im Gesicht, namentlich an der Nase trat immer deutlicher ein *strohgelber Farbenton* in Erscheinung. Die *Temperatur,* die bisher nur leicht febril gewesen war, stieg nach 10 Tagen *auf 38,5—39.* Am 2. Fiebertag trat ein *Herpes labialis* auf. Die *Patellarreflexe wurden schwächer.* Sensibilitätsstörungen ließen sich nicht nachweisen, ebensowenig Druckempfindlichkeit der Knochen.

Schon am 1. Fiebertag (27. 4.) war wegen der zunehmenden Anämie eine *Blutinjektion* von 8 ccm gemacht worden. Am 29. 4. wurde mit *Arsentherapie* begonnen. Aber Pat. wurde zusehends blasser und schwächer. Am 6. Mai 2. Blutinjektion. In den nächsten Tagen trat nun *rasch eine ganz erhebliche Besserung* im Zustand der Pat. ein. Das Mädchen bekam ein frischeres, weniger blasses Aussehen, wurde zusehends munterer und aß von Tag zu Tag mit besserem Appetit. Das *Herzgeräusch,* offenbar anämischer Natur, *verschwand* mit der Zeit fast ganz; die *Patellarreflexe nahmen normale Stärke an.* Die *Zunge* bekam wieder ein *fast normales Aussehen.* Das *Fieber fiel lytisch* ab und verschwand Mitte Mai vollständig. Das einzige, was so gut wie *unverändert* blieb, waren die *Veränderungen an den Fingernägeln.* Starke Gewichtszunahme.

*Das Verhalten des Blutes in der geschilderten Krankheitsperiode entsprach genau dem übrigen Verlauf.* Solange die Verschlimmerung andauerte, nahm auch die Anämie zu, und bei eintretender Besserung ging sie in raschem Tempo zurück. Es trat eine *typische und vollständige Remission* ein; ja die Werte der Erythrozyten und des Hämoglobins schossen sogar über die Normalwerte hinaus. Das Blut wurde vom Spitaleintritt an bis Mitte Juni 1—2mal wöchentlich, von da bis zum Austritt in etwas größeren Zwischenräumen untersucht. Das Ergebnis dieser fortlaufenden Untersuchungen ist in bezug auf die wichtigsten Befunde in Fig. 1 graphisch dargestellt.

Das Bild ist ein durchaus charakteristisches: Der *Färbeindex* ist stets *hoch.* Zur Zeit des Absinkens der Erythrozyten und des Hämoglobins ist die Zahl der Eosinophilen, und was besonders charakteristisch ist, der *Mononukleären sehr niedrig.* Es finden sich *in mäßiger Zahl Megalo- und Normoblasten.* Bei einsetzender Remission steigen die Eosinophilen und namentlich die Mononukleären an; auch die Normoblasten und Megaloblasten machen diesen Anstieg ganz kurze Zeit mit, um dann aber sehr rasch vollständig aus dem Blut zu verschwinden. Die *Gesamtzahl der Leukozyten* ist während des ganzen Krankheitsverlaufs *niedrig* und erreicht nur selten normale Werte.

Einige bemerkenswerte Befunde, die aus der Abbildung nicht zu ersehen sind, wären ferner noch: Myelozyten in der Menge von $1/2$—$2 1/2$ %; sie verschwanden gegen den Höhepunkt der Remission vollständig. Stets *kleine Zahl von Blutplättchen* mit *Riesenformen.*

Das Mädchen trat am 16. 6. 1918 aus der Klinik aus, blieb aber noch einige Zeit ambulant in unserer Beobachtung. Wie bereits erwähnt, stiegen Hämoglobin und Erythrozyten noch eine Zeitlang an, sogar auf übernormale Werte. In der Zeit des Maximums derselben blieb dann der Färbeindex etwas

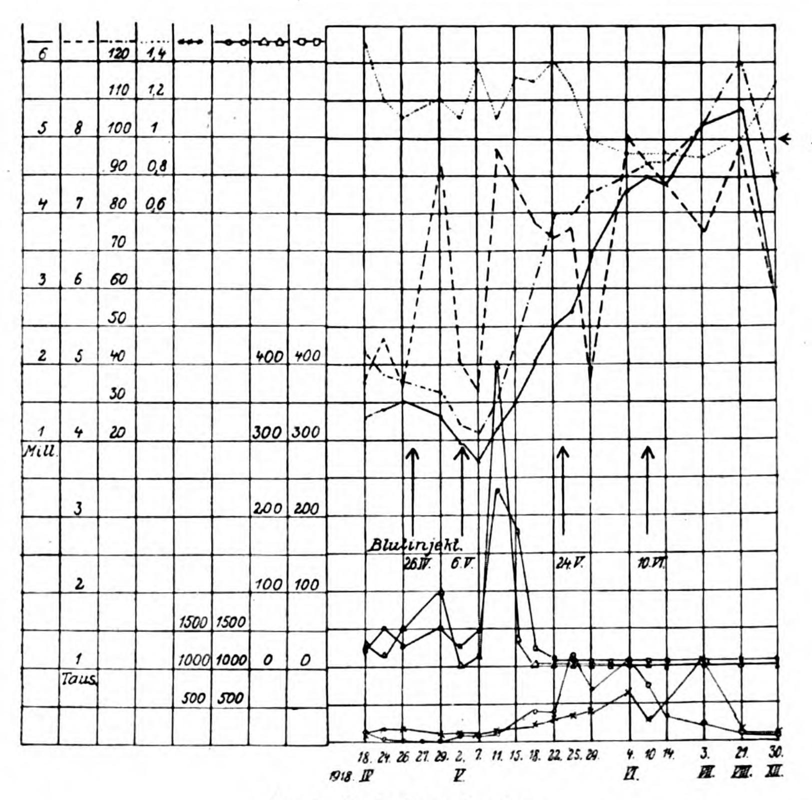



Fig. 1. Koch, Anna, 11 Jahre.

—— Erythroz. - - - Leukoz. -·-·- Hämglb. %. ······ Färbe-Ind. ××× Eosinoph. ○-○-○ Monoz. △-△-△ Meg. Blast. □-□-□ Norm, Bl.

zurück. Bemerkenswert erscheint mir das Verhalten der Eosinophilen und Mononukleären in dieser Zeit: Sie zeigen nämlich schon ein deutliches Absinken, was vielleicht prognostisch nicht ohne Bedeutung ist, da sie als Einleitung zu einer Phase der Verschlimmerung betrachtet werden können, die bald darauf eintrat, und von der sich das Mädchen, wie wir sehen werden, nicht mehr erholen sollte.

Zur Zeit des *Höhepunktes der Remission* (21. 8.) waren *keine pathologischen Blutzellen mehr* zu sehen. Auffällig war nur noch eine leichte Anisozytose und eine geringe Zahl von Blutplättchen. Auch die Megalozytose, die noch weit in die Remission hinein ausgesprochen war, verschwand so gut wie vollständig.

Was den übrigen Befund nach Spitalentlassung anbetrifft, so ging es dem Mädchen zunächst längere Zeit sehr gut. In den ersten Wochen schwollen abends die Knöchel noch etwas an. Am 3. Juli wurde von uns noch eine leichte Randkerbung der Zunge notiert; dann verschwand auch dieses letzte Symptom ganz, so daß an der letzten ambulanten Kontrolluntersuchung am 21. 8. tatsächlich *klinisch nichts Pathologisches an dem Mädchen mehr zu sehen war.*

Es war nun bis Mitte Oktober vollkommen munter, sah blühend aus und machte einen so gesunden Eindruck, daß es schwer war, den Eltern verständlich zu machen, daß ein zu großer Optimismus nicht am Platze sei. *Dann wurde das Mädchen aber wieder matter und blässer,* wollte nicht mehr gern spazieren, saß herum, und verlor den Appetit. Es trat *wieder heftiger Juckreiz in der Vagina* auf, wie zu Beginn der ersten Erkrankung. Nach zirka 4 Wochen verschwand der Juckreiz; die anderen Symptome aber nahmen weiter zu. Seit Mitte Dezember wieder Übelkeit und Brechen morgens früh, Temperatur bis 38, Stuhl manchmal breiförmig.

Am 30. 12. hatten wir Gelegenheit, Patientin wieder zu sehen. Sie war sehr blaß und matt und hatte sichtlich abgenommen.

*Wiederaufnahme in die Klinik am 31. 1. 1919.*

Der nun erhobene Befund deckte sich fast genau mit dem Aufnahmestatus des ersten Spitalaufenthaltes, nur waren *diesmal keine Hautblutungen* nachweisbar.

*Blut:* Hämoglobin 44%, Erythroz. 1620000, F.I. 1,36%, Leukoz. 6100, Polyn. 48%, Eos. 3%, Mastz. 0,3%, Lymphoz. 48,3%, Monoz. 0,0%, Myeloz. 1%, Myeloblasten 0,3%.

Auf 300 Erythrozyten 1 Megaloblast und 2 Normoblasten. Anisopoikilozytose. Zahlreiche Megalozyten, auch viele Mikrozyten.

*Verlauf: Langsame Verschlimmerung* des Zustandes. Zunehmende Blässe. Abnahme des Appetits. Übelkeiten und Nasenbluten traten auf. Das Allgemeinbefinden war etwas wechselnd. Die Temperaturen waren subfebril bis mäßig stark fieberhaft (38,5). Am 9. 4. *Herpes an der Oberlippe* bei 38,2 Temperatur. *Von nun an starke Verschlimmerung,* zunehmende Blässe und Mattigkeit. Am 14. 4., da keine Mittel mehr helfen wollten, Entlassung.

Das *Blutbild zeigte stets den typischen Befund der perniziösen Anämie,* wie während der ersten Phase der Krankheit. Im ganzen wurden diesmal 19 Blutstaten in ziemlich regelmäßigen Zwischenräumen gemacht. Die Zahl der Roten bewegte sich fast immer zwischen 1 und 1,5 Millionen. Nur Ende Februar bis anfangs März und in den letzten Tagen des Spitalaufenthaltes sanken sie unter eine Million bis gegen 800000. Färbeindex: 1—1,5.. Immer leichte bis ausgesprochene Leukopenie. Megaloblasten und Normoblasten waren fast in jedem Blutbild, wenn auch nur in kleiner Zahl, zu finden. Die Monozyten fehlten manchmal ganz, waren meistens unter 1% und stiegen im Maximum auf 2,6%. Eosinophile 1—3%, 1 mal 5%. Blutplättchen spärlich.

Zu Hause unter *Hinzutritt von pronchopneumonischen Erscheinungen und Herzschwäche rascher Zerfall. Exitus* am 30. 4. Eine Autopsie konnte leider nicht gemacht werden.

## *Zusammenfassung.*

Ein elfjähriges, bis dahin ganz gesundes Mädchen erkrankt schleichend mit gelegentlichem Fieber und Durchfall. Mit der

Zeit macht sich eine zunehmende Blässe, Mattigkeit und Appetitlosigkeit bemerkbar. Es tritt Juckreiz in der Vagina auf, der nach einigen Wochen wieder verschwindet. Brechen und Bauchweh kommen hinzu.

Die Untersuchung ergibt bei gutem Ernährungszustand hochgradige Blässe, einige Hautblutungen, gelatinös veränderte Zunge, systolisches Herzgeräusch, Fehlen von Leber- und Milzschwellung, sowie von Drüsenschwellungen. Im Urin Urobilinogen. Das Blutbild zeigt den absolut typischen Befund der perniziösen Anämie.

Es tritt nun zunächst eine Verschlimmerung ein, wobei die Blässe einen deutlichen Stich ins Strohgelbe annimmt, die Patellarreflexe werden schwächer. Die bisher subfebrilen Temperaturen werden fieberhaft. Die Anämie wird immer stärker. Bald aber erfolgt, wohl wenigstens teilweise infolge der eingeleiteten Therapie (Arsen, Blutinjektionen) eine rasche Besserung sowohl der klinischen Erscheinungen als des Blutbildes. Es kommt zu einer ausgesprochenen Remission, die sogar zu übernormalen Werten des Hämoglobins und der Erythrozyten führt. Die pathologischen roten und weißen Blutzellen verschwinden so gut wie vollstänig.

Die Patellarreflexe nehmen wieder normale Stärke an. Die gelatinös veränderte Zunge erhält wieder völlig normales Aussehen.

Nachdem das Mädchen einige Monate den Eindruck eines vollständig Gesunden gemacht hatte, beginnt unter den gleichen Symptomen wie das erstemal ein neuer Schub der Krankheit, der klinisch und hämatologisch wieder zum ausgesprochenen Bild der perniziösen Anämie führt.

Die neuerdings eingeleitete Therapie bleibt nun aber so gut wie vollständig erfolglos. Die Krankheit schreitet langsam aber unaufhaltsam fort und führt nach Hinzutritt bronchopneumonischer Erscheinungen zum Exitus.

*Beobachtung 2.* Anämie von zeitweise perniziösem Charakter bei Herterscher Krankheit. Margrith W., 9½ Jahre, aufgenommen am 22. 11. 1922. *Anamnese:* Vater unbekannt. Mutter in Amerika. Pat. wird von einer Pflegerin aus einem anderen Spital in die Klinik gebracht. Über die Familienanamnese ist nichts zu erfahren. *Seit einiger Zeit* (wie lange?) besteht *starke Ermüdbarkeit, schlechte, voluminöse, breiige, oft fettglänzende, schleimige Stühle,* häufig *Bauchweh.*

*Status praesens:* Kleines Mädchen (107 cm) in *reduziertem Ernährungszustand.* Gewicht 20 kg. Gesicht ziemlich *blaß und leidend, Haut sonst stark pigmentiert. Haare blond. Mächtig gewölbter Bauch,* in den unteren Partien gedämpft. *Fluktuationsgefühl. X-Beine,* hohles Kreuz, läuft wie eine

Gravide. *Schlaffe Muskeln.* Leber und Milz nicht vergrößert. Keine wesentlichen Drüsenschwellungen. Im *Urin pyelitischer Befund,* aber auch *einige Zylinder.*

*Blut:* Erythrozyten 5200000, Hämoglobin 55 %, Färbeindex 0,72 %, Leukozyten 15000, davon Polynukl. 60 %, Lymphozyten 28 %, Eos. 3,5 %, Monoz. 6,9 %, Basoph. 0,4 %.

Die Untersuchung des *Magensaftes* nach Probefrühstück ergab *freie HCl* = 30. *Gesamtazidität 40—45.*

Im Stuhl *keine Parasiteneier* nachweisbar. *Typische Herterstühle.* Pirquet negativ. Wassermann negativ.

*Verlauf: Ziemlich rasche Verschlimmerung* des Zustandes, Bauchschmerzen. Immer schlechte Stühle, matt, wenig Appetit, Gewichtsabnahme, Ödeme an den Fußrücken. In der ersten Hälfte des Oktober kommt dazu noch tägliches, hie und da mehrmaliges Erbrechen. Gegen Ende Oktober hört das Brechen auf; aber es treten nun Temperaturerhöhungen ein bis 38,3 bei ganz vorübergehender Gewichtszunahme. Anfangs November steigen die Abendtemperaturen an, und wir haben den *ganzen Monat hindurch ein remittierendes Fieber,* abends meist gegen 39, aber öfters auch gegen 40 und 41. *Dabei sind nun* bemerkenswerterweise *die Stühle fest,* 1mal pro Tag. Die Pyelitis besteht weiter, ist aber nicht schlimmer als früher, so daß es gezwungen erscheinen würde, sie als Ursache des Fiebers zu erklären. Auch das *systologische Herzgeräusch,* das jetzt hörbar ist, ist durch die hochgradige Anämie wohl genügend erklärt. Pat. ist sehr blaß und matt, Appetit ungenügend. Die Gewichtsabnahme hält an.

Ende November werden die Temperaturen subfebril und bleiben so bis anfangs Januar 1923. Das Befinden ändert sich nicht wesentlich, die Stühle sind meist fest, kein Brechen. Gegen Mitte Januar folgt nun eine *2. Periode hohen intermittierenden Fiebers,* die wieder zirka 1 Monat anhält. Blutkulturen negativ. Auch diesmal läßt sich kein Grund für das Fieber nachweisen. Die Temperaturen gehen nun wieder zurück, bleiben subfebril bis anfangs März, und sind seither mit Ausnahme einer kurz dauernden Fieberperiode von einigen Tagen stets normal geblieben.

*Seit der 2. Fieberperiode* wurde der *Zustand* mit Ausnahme vorübergehender leichter Besserungen *immer schlechter und erreichte seinen Tiefpunkt von Mitte Februar bis Mitte März.* Das Kind war erschreckend blaß und mager, sehr matt und apathisch, hatte Ödeme an den Füßen und im Gesicht, Bauch groß und schlaff, aber immer feste und meist nicht übermäßig große Stühle. Viel Bauchweh. Stimmung deprimiert, ist sehr sensibel, beginnt zu weinen, sobald man es nur berührt.

Gegen Ende März nun merkwürdige *Besserung, fast von einem Tag auf den anderen.* Pat. ist plötzlich psychisch ganz verändert, zeigt wieder Interesse für seine Umgebung, steht allein im Bett auf, unterhält sich mit seinen Nachbarn und zeigt ein frischeres Aussehen.

Nun ging es rasch vorwärts mit der Genesung. Das Mädchen bekam rötere Wangen und guten Appetit. Zunahme des Gewebsturgors. Am 18. 4. zum erstenmal außer Bett.

Am 19. Mai wurde anläßlich einer Röntgenaufnahme der Unterschenkel zur Prüfung der Knochenbeschaffenheit folgender Befund erhoben: Neben einer deutlichen *Osteoporose* findet man als Zufallsbefund eine *ausgesprochene Kalkinkrustation der Arterienwände.* Von der Teilungsstelle der Art. poplitea an sind die beiden Hauptarterien des Unterschenkels fast in der ganzen Aus-

dehnung des Unterschenkels deutlich zu erkennen. Die nun vorgenommene radiologische Untersuchung der Vorderarme ergab denselben Befund für die Art. radialis und ulnaris. Blutdruck schwankend, meist hoch, 120—130 mm Hg.

Die Besserung ging, wenn auch allmählich langsamer, immer vorwärts; Ende August konnte das Mädchen bereits der Schwester in der Küche helfen. Das Mädchen ertrug bald ganz gemischte Nahrung ohne die geringste Störung. Die Stühle sind seit Monaten immer gut. Heute ist an der Patientin noch auffällig eine gewisse Blässe, der große Bauch, die X-Beine, so daß der Erfahrene trotz der guten Darmfunktion und des guten Allgemeinbefindens doch beim Anblick des Mädchens immer noch leicht an Herter denken wird. Die Pyelitis ist ebenfalls geheilt.

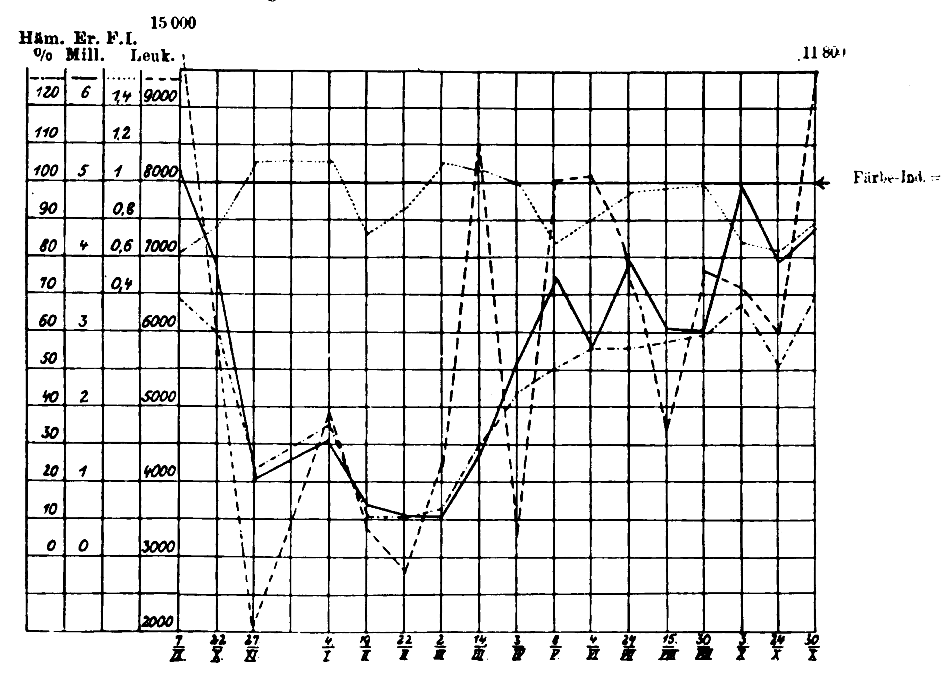



Fig. 2. W., Margrith, 9 Jahre.

Die *Untersuchung des Blutes*, die während der ganzen Krankheit fortlaufend vorgenommen wurde, ergab folgendes: Die erste, am 6. Tag des Spitalaufenthaltes vorgenommene Untersuchung, ergab *das gewöhnliche Bild der sekundären Anämie*. Rote 5,2 Millionen, Hämoglobin 68 %, Färbeindex 0,6 %. An den Erythrozyten außer der geringen Hämoglobinfüllung nichts besonders Auffälliges. *S. auch Fig. 2*, welche die Erythrozytenzahlen, den Hämoglobingehalt, den Färbeindex und die Zahl der Leukozyten, die während des Krankheitsverlaufes gefunden wurden, angibt.

Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl gingen nun bei steigendem Färbeindex ziemlich rasch herunter; klinisch ging mit der zunehmenden Anämie eine Verschlimmerung des gesamten Krankheitsbildes einher (s. oben).

Am roten Blutbild zeigten sich nun morphologisch bemerkenswerte Veränderungen: Zunächst wurde eine *Aniso-Poikizytose* beobachtet; dann entwickelte sich eine ausgesprochene *Makro- und Mikrozytose*, und es traten

*einzelne Normoblasten* auf. Polychromasie war höchstens angedeutet. *Auch die vergrößerten Erythrozyten zeigten großen Hämoglobingehalt; an manchen dieser Zellen wurde die Dellenbildung vermißt, so daß man durchaus den Eindruck von Megalozyten hatte.*

Unter den *Blutplättchen* fielen *besonders große Formen* auf. Wenn man einen gefärbten Blutabstrich betrachtete, so erinnerte das Bild immer mehr an dasjenige, das man *bei der perniziösen* Anämie zu sehen gewohnt ist.

Die Anämie erreichte nach Mitte Februar ihr Maximum, und um diese Zeit ging es, wie wir bereits gesehen haben, der Patientin auch im allgemeinen sehr schlecht. *Die Untersuchung des Magensaftes ergab um diese Zeit freie HCl = 0, Gesamtazidität = 10* (am 17. 2.).

Nun lag gerade um diese Zeit das Kind Margrith R. auf der Klinik, welches das typische Bild der *Herterschen Krankheit* ebenfalls bot und dabei gleichfalls eine *schwere Anämie* hatte, die *einem perniziösen Charakter* trug (in Beobachtung 3 kurz geschildert). Das Kind starb am 17. 2., und es wurde auch pathologisch-anatomisch ein Befund erhoben, der demjenigen der perniziösen Anämie entsprach.

Um die Art der Anämie unserer auch in sehr schwerem Zustand sich befindenden Patientin Margrith W. möglichst sicherzustellen, ließen wir am 22. 2. ihr Blut von hämatologischer Seite untersuchen (Doz. Dr. *Alder*). Dr. *Alder* erhob den in Fig. 2 unterm 22. 2. eingetragenen Befund. Über die Morphologie des damaligen Blutbildes schreibt er: „*Morphologisch fällt auf, daß die roten Blutkörperchen sehr ungleich groß sind, daß viele orthochromatische Megalozyten vorhanden sind, viele Poikilozyten und wenig polychromatische Zellen. Das Blutbild entspricht durchaus demjenigen ähnlicher Fälle vom Charakter perniziöser.* Weiße o. B." Dr. *A.* fährt dann fort:

„*Ich würde die Diagnose doch auf perniziöse Anämie gestellt haben, wenn ich nur die Blutpräparate gesehen hätte. Da es aber ein Kind ist, muß ich aus Mangel eines größeren Materials ähnlicher Fälle eine Reserve machen und den Fall als Anaemia pseudoperniciosa infantum bezeichnen. ‚Pseudo', weil einer meiner früheren kleinen Patienten mit vollständig gleichem Blutbild am Leben geblieben ist.*"

*Fig. 3* zeigt das von Dr. *Alder* beschriebene Blutbild von ihm mit Zeichenokular gezeichnet und daneben zum Vergleich das Blut eines Gesunden.

Das Blutbild blieb bis gegen Mitte März ungefähr das gleiche; dann kam es gleichzeitig mit der so plötzlich einsetzenden klinischen Besserung vom 22. 2. bei stark ansteigender Kurve der Roten und des Hämoglobins (s. Fig. 2) zu *sehr starker Polychromasie*, die dann langsam zurückging und anfangs Juni nur noch sehr schwach war. Der *Färbeindex blieb* schon *seit April dauernd unter 1 und ist in den letzten Monaten ziemlich stark zurückgegangen.*

Am 16. Juni schickten wir einige Blutabstriche, die an diesem Tag angefertigt wurden, an Dr. *Alder*. Er schrieb nun: „*Das Ergebnis der Untersuchung war für mich überraschend. Während früher durchaus das Bild der perniziösen Anämie vorhanden war, und ich erklärte, es lasse sich der Fall hämatologisch von dieser nicht abgrenzen, findet man heute eine gewöhnliche sekundäre Anämie.* Aus der Oligozytämie ist eine Oligochromämie geworden. Der Färbeindex muß nach den Ausstrichen unter 1 stehen. Alle Zellen sind normal oder kleiner als normal und besitzen große Dellen und sind hämoglobinarm. *Nach dem Verlauf hat diese Anaemia pseudoperniciosa infantum mit der echten perniziösen Anämie nichts zu tun.*"

Den morphologischen Unterschied der Erythrozyten im „pseudoperniziösen" und im sekundär-anämischen Stadium zeigt *Fig. 4.*

***Das Blutbild hat seither den sekundär-animischen Charakter stets bewährt.*** Eine vollständige Remission wie bei unserm Fall 1 (echte perniziöse Anämie) ist nicht eingetreten.

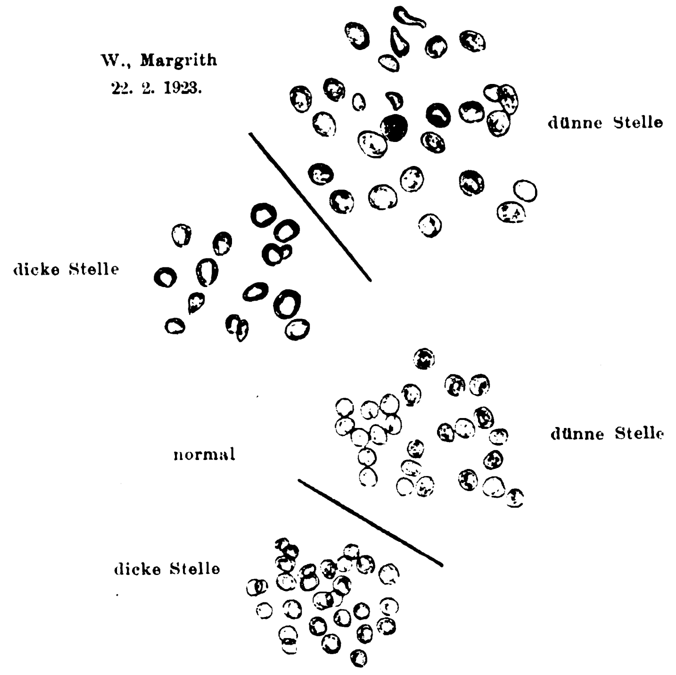



Fig. 3. Zeichenokular. Gleiche Vergrößerung. (Originalzeichnung auf die Hälfte reduziert.)

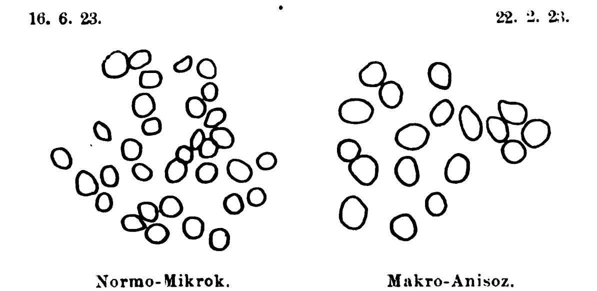



Fig. 4. W., Margrith, Zeichenokular. Gleiche Einstellung. (Originalzeichnung auf die Hälfte reduziert.)

Was die *Therapie* anbetrifft, so soll sie nur in aller Kürze erwähnt werden. Da es sich um eine sehr schwere Form von *Herter* handelte, so wurde der ganze diätetische Apparat, der uns zur Verfügung steht, in Bewegung gesetzt; daneben wurden, wenigstens zeitweise, Pankreaspräparate gegeben. Gegen die Anämie wurde Eisen, Arsenpräparate und Blutinjektionen verwendet. Zur Zeit des kritischen Umschwungs zum Besseren wurde als Medikament nur Arsazetin, aber schon längere Zeit, gegeben, so daß es ge-

künstelt erscheinen würde, wollte man die plötzliche und rasch zunehmende Besserung der Anämie und der ganzen Krankheit darauf zurückführen. Die Wendung zum Besseren trat, wie so oft bei Herter und übrigens auch bei perniziöser Anämie ohne erkennbare Ursache ein.

## *Zusammenfassung.*

Ein $9\frac{1}{2}$ Jahre altes Mädchen erkrankt mit Müdigkeit, Bauchweh, fettglänzenden großen Stühlen und kommt mit den typischen Erscheinungen der Herterschen Krankheit in die Klinik. Es besteht eine Blutarmut leichten Grades von sekundär anämischem Charakter, außerdem eine Pyelitis. Der Zustand verschlimmert sich im Lauf von Monaten, wobei zweimal eine Fieberperiode von je zirka einem Monat Dauer beobachtet wird. Mit der Verschlimmerung des Allgemeinzustandes, die von starker Abmagerung begleitet ist, nimmt auch die Anämie zu, wobei sie ihren Typus ändert und perniziösen Charakter annimmt. Nach bereits vier Monate dauerndem Aufenthalt des Mädchens in der Klinik, und als dessen Zustand bereits zu ernsten Bedenken Anlaß gab, tritt plötzlich, fast von einem Tag auf den anderen, ein Umschwung zum Bessern ein. Er betrifft sowohl das gesamte Krankheitsbild, als auch die Anämie im speziellen. Die Anämie verändert sich aber nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ und zwar in der Weise, daß im Lauf einiger Monate der perniziöse Charakter wieder verschwindet wie er gekommen war und einer gewöhnlichen sekundären Anämie Platz macht. Heute sind nur noch einige äußere Merkmale der Herterschen Erkrankung (großer Bauch, Hypotonie, X-Beine) nachweisbar und außerdem eine sekundäre Anämie mäßigen Grades. Die schwere Verdauungsinsuffizienz ist vollständig verschwunden; auch die Pyelitis ist vollständig geheilt.

***Beobachtung 3.*** Anämie von perniziösem Charakter bei Herterscher Krankheit. Ritter, Margrith, 4 Jahre alt, in die Klinik aufgenommen am 11. 1. 1923.

***Familienanamnese*** o. B. Pat. ist 5. Kind. 3 Wochen zu früh geboren. Geburtsgewicht 5 Pfund. 3 Wochen gestillt, dann künstlich ernährt. Entwickelte sich gut. Mit 2 Jahren *Masern*, mit 3 Jahren *Keuchhusten*. War bis vor 1 Jahr ein gesundes Kind mit roten Wangen, gutem Appetit und guter Verdauung. *Erkrankte dann schleichend an zunehmender Blässe*, wurde ***matter***, Appetit ordentlich, *verlor die Lust zu spielen*, mußte hie und da *brechen*, ***zeitweise schlechte***, *übelriechende Stühle*. Der *Bauch wurde immer größer*, und Pat. klagte öfters über *Bauchweh*. Der Arzt verordnete eine *Wurmkur;* es ging aber nichts ab. Der Zustand wurde langsam schlimmer, das Kind verlor den Appetit. Seine Stimmung verschlechterte sich. Nun wurde die Diagnose vom Arzt auf *Peritonitis tuberculosa* gestellt, obschon die *Tuber-*

*kulinprobe* zu Beginn der Erkrankung *negativ* ausgefallen war. In den letzten 2 Wochen kam nun noch *Fieber* hinzu, und das Mädchen wird mit der Diagnose Peritonitis tuberculosa in die Klinik gewiesen.

*Status* bei der Aufnahme: Eher kleines Mädchen (Länge 93 cm) in *hochgradig reduziertem Ernährungszustand.* Macht einen schwer kranken Eindruck. Fällt auf durch seine *wächserne Blässe*, den *alten, gramvollen Gesichtsausdruck* und den *mächtig vorgewölbten Bauch*, der die Därme etwas durchscheinen läßt. Drüsen nirgends nennenswert vergrößert. Herz und Lungen o. B. Leber und Milz nicht zu fühlen. Keine Dämpfung in den abhängigen Partien, keine Resistenz, keine Druckempfindlichkeit. *Pseudofluktuation.* Nervensystem o. B. *Pirquet negativ. Stuhl sehr groß, übelriechend, grauweiß*, enthält keine Wurmeier. *Urin:* Alb. — Sacch. — Diazo — Indikan ++. *Urobilinogen* ++. *Blut:* Hämoglobin 37½%, Erythrozyten 1400000, Färbeindex 1,34%, Leukoz. 5400, davon sind Polynukl. 52%, Lymphoz. 42%, Eos. 2%, Monoz. 2%, Myeloz. 1%, Mastz. 0,3%.

*Verlauf: Der Zustand der Patientin wurde immer schlimmer.* Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Blässe nahmen zu. Die Größe des Bauches wechselte, ebenso die Nachweisbarkeit von Fluktuationsgefühl. Ende Januar lautes *systolisches Geräusch* am Herzen (anämisch). Zunehmende Ödeme. Temperatur subfebril bis 37,2. Am 17. 2. *Exitus*, nachdem in den letzten Tagen noch *bronchitische Erscheinungen mit hohem Fieber* hinzugekommen waren. *Blutbefund* am 16. 6.: Hämoglobin zirka 10%, Erythroz. 550000, Färbeindex zirka 1%, Leukoz. 4200, davon Polynukl. 49%, Lymphoz. 45%, Monoz. 2% Eos. 4%. Der gefärbte Blutausstrich ergab eine *ausgesprochene Aniso-, Poikilo-, Mikro- und Makrozytose*, keine Polychromasie, keine kernhaltigen Roten. *Zahlreiche, hämoglobinreiche Megalozyten.* Therapie: Diät. Eisen, Arsen, Blutinjekt., *Autopsie*: Anaemia pernic.

## *Zusammenfassung.*

Bei einem dreijährigen Mädchen entwickelt sich schleichend das typische Bild der Herterschen Krankheit, mit welchem es im Alter von vier Jahren in die Klinik eintritt. Es besteht eine schwere Anämie mit hohem Färbeindex, die auf Grund der Morphologie des roten Blutbildes als Anämie vom perniziösen Typus bezeichnet werden muß. Trotz diätetischer und speziell gegen die Anämie gerichteter Therapie schreitet die Krankheit unaufhaltsam vorwärts, und einige Tage nach Hinzutritt einer hochfieberhaften Bronchitis tritt der Exitus ein. Die Autopsie ergibt einen Befund wie bei perniziöser Anämie.

Der Begriff der perniziösen Anämie ist nicht einheitlich. Nach *Nägeli*, dessen Auffassung wir uns anschließen, liegt ihr eine charakteristische und einheitliche Funktionsstörung des Knochenmarks zugrunde. Diese Funktionsstörung wird durch eine erythro-toxische Schädigung des Blutes hervorgerufen, die zu einem charakteristischen pathologischen Blutbild führt, aber auch ganz bestimmte klinische Symptome bewirkt. Diese Schädigung kann durch verschiedene Ursachen hervorgerufen

werden. Die Anaemia perniciosa ist also ein klinisch-hämatologischer Symptomenkomplex einheitlicher Pathogenese, aber verschiedener Ätiologie. Je nach der letzteren können wir zwei Gruppen unterscheiden.

1. Die kryptogenetische Form mit unbekannter Ätiologie und schlechter Prognose.
2. Die Formen mit bekannter Ätiologie und Möglichkeit der Heilung (Anaemia perniciosa durch Botriozephalus, Gravidität oder Lues).

*Pappenheim* und seine Schule fassen den Begriff der perniziösen Anämie weiter und bezeichnen sie als einen histo-hämatologischen Symptomenkomplex.

Bei vergleichender Betrachtung der drei mitgeteilten Beobachtungen ergibt sich sogleich, daß *Fall I* gegenüber den beiden anderen eine Sonderstellung einnimmt, indem er *klinisch und hämatologisch* das typische Bild der echten perniziösen Anämie darstellt und die Diagnose trotz des fehlenden Sektionsbefundes wohl als sicher gelten kann. Wir möchten aus dem Krankheitsbild nur noch einige Punkte etwas hervorheben.

Der schleichende Beginn mit fieberhaften Darm- und Verdauungsstörungen entspricht einem bei perniziöser Anämie sehr häufigen Befund.

Als zwei außerordentlich charakteristische Symptome möchte ich sodann die strohgelbe Farbe und die Glossitis hervorheben. Die letztere äußerte sich bei unserer Patientin allerdings nicht wie gewöhnlich in einer schmerzhaften Rötung, sondern in einer ödömatösen Schwellung.

Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktus (Brechen, zeitweise schlechte Stühle) waren ebenfalls vorhanden. Störungen im Gebiet des Nervensystems waren zwar nicht so ausgesprochen wie es sonst bei A. p. manchmal der Fall ist, aber doch in charakteristischer Weise nachweisbar. Sie äußerten sich hauptsächlich in einer starken Abschwächung der Patellarreflexe, die in der Remission wieder einer ganz normalen Reflexstärke Platz macht. Ob der zweimal beobachtete *Herpes labialis* mit der perniziösen Anämie als solcher etwas zu tun hat, möchte ich dahingestellt sein lassen; in der Literatur konnte ich nichts darüber finden. Das erstemal trat er zu Beginn einer Fieberperiode auf, das zweitemal mitten in einer solchen, die schon längere Zeit gedauert hatte, und bei einer Temperatur von nur 38,2. Bemerkenswert scheint mir auch der als Frühsymptom imponierende, einige Wochen dauernde hef-

tige *Juckreiz in der Vagina* zu sein, der auch den zweiten Schub einleitete. Auch darüber konnte ich in der Literatur nichts finden.

Was die entzündlichen Nägelveränderungen anbetrifft, so scheint es mir unwahrscheinlich, daß sie mit der Anämie etwas zu tun haben; denn einerseits bestanden sie schon viele Jahre vor Beginn derselben und andererseits zeigte sich keinerlei Besserung in der Remission.

Das *Blutbild* darf wohl als ein außerordentlich charakteristisches bezeichnet werden. Ich möchte nur das Wichtigste hervorheben: Die Megalozytose, die Anwesenheit von Megaloblasten, den hohen Färbeindex. Beim weißen Blutbild die Leukopenie, die starke Segmentierung der Leukozytenkerne, die geringe Zahl der Monozyten. Endlich wäre erwähnenswert die geringe Zahl der Blutplättchen und das Vorkommen von Riesenformen unter ihnen. Interessant ist, daß der Färbeindex gegen den Höhepunkt der Remission hin deutlich zurückging, kurze Zeit sogar etwas unter 1. Immerhin ist das nicht etwas Allzuungewöhnliches. Wenn auch der Färbeindex über 1,3 die Regel ist, so kommen doch Ausnahmen vor, z. B. bei sehr ausgesprochener Mikrozytose, wo er unter 1 sinken kann.

Es ist bei Beurteilung des Färbeindexes zu berücksichtigen, daß beim Kinde der Hämoglobingehalt kleiner ist als beim Erwachsenen. Nach den Angaben von *Benjamin* beträgt die Differenz 10—20 %, was ungefähr den Tatsachen entsprechen dürfte. Wir betrachten beim Kind einen Hämoglobingehalt von 70 % als normal. Daraus ergibt sich, daß der Färbeindex beim Kind normalerweise unter 1 ist, nämlich $^{70}/_{80}$, also zirka 0,9.

Vielleicht verdient folgender Punkt noch eine kurze Erwähnung: Betrachten wir die graphische Darstellung der Blutbefunde (s. Fig. 1) und vergleichen wir die Kurve der Monozyten mit derjenigen des Hämoglobins und der Erythrozyten, so fällt auf, daß zu einer Zeit, wo die letzteren beiden Größen ihr Maximum noch lange nicht erreicht hatten, die Monozytenzahl schon wieder kontinuierlich stark zurückgeht. Diese Erscheinung ist vielleicht als das erste Zeichen des drohenden Rückfalles, der dann in den nächsten Monaten mehr und mehr in Erscheinung trat, zu deuten. Auffällig ist auch ein gewisser Parallelismus der Eosinophilen und der Monozytenkurve; endlich ist bemerkenswert der rasche und relativ hohe Anstieg der Megaloblasten und der Normoblasten zu Beginn der Remission und das ebenso rasche Absinken der Zahl dieser beiden Zellformen auf 0 im weiteren Verlauf der Remission.

Als das wichtigste hämatologische Zeichen der perniziösen Anämie gilt heute wohl die Megalozytose. *Nägeli* macht darauf aufmerksam, daß an diesem Symptom die perniziöse Anämie einerseits schon sehr frühzeitig und andererseits noch bei weitgehendster Remission, wenn bereits alle klinischen Symptome verschwunden sind, erkannt werden kann. Immerhin kann es bei maximaler Remission zur Bildung von Zellen kommen, die nicht mehr sehr auffällig groß und fast ganz gleichmäßig beschaffen sind. Aber auch diese Zellen erweisen sich doch als abnorm groß, wenn man die Volummessung ausführt (*Nägeli, Alder*). In unserem Fall war die Megalozytose bis fast zum Gipfel der Remission deutlich ausgesprochen, dann aber im Ausstrichpräparat nicht mehr deutlich zu erkennen. Immerhin sah man auch in diesem Stadium noch viele sehr hämoglobinreiche Zellen, was dafür spricht, daß vielleicht die Volummessung eine Megalozytose als auch jetzt noch bestehend aufgedeckt hätte. Andererseits spricht wohl der Färbeindex, der um diese Zeit bei vollständig verschwundener Mikrozytose nicht viel über 1 war, gegen eine stärkere Megalozytose.

In *ätiologischer* Beziehung läßt sich in unserem Fall gar nichts Sicheres oder auch nur Wahrscheinliches nachweisen. Parasiten oder Eier von solchen ließen sich im Darm nicht finden. W.R. war negativ. Mit der chronischen Nageleiterung läßt sich wohl in ätiologischer Hinsicht auch nichts anfangen.

*Differentialdiagnostisch* käme in unserem Fall wohl höchstens die A. pseudoleucaemica inf. in Betracht. Dagegen sprechen aber eine ganze Menge wichtiger Faktoren, welche diese Affektion ausschließen lassen: Die A. pseudol. tritt viel früher auf (zwischen ½ und 2 Jahren); sie macht Leber- und namentlich Milzschwellung, das Blut zeigt eine starke Leukozytose und sehr viel kernhaltige rote Blutkörperchen — um nur die wichtigsten Unterschiede zu nennen.

Wenden wir uns nun den beiden anderen von unseren drei Beobachtungen zu. Dieselben haben in erster Linie das Gemeinsame und sie vom Fall 1 Unterscheidende, daß sie, wie bereits erwähnt, beide das typische Bild jener schweren chronischen Verdauungsinsuffizienz aufweisen, die wir als Hertersche Krankheit bezeichnen. Hier hätten wir auf Grund des klinischen Bildes gar nicht daran gedacht, daß eine perniziöse Anämie in Frage kommen könnte, und erst die hämatologische Untersuchung gab Veranlassung, diese Frage aufzuwerfen.

Beobachtung 3 ist hämatologisch nicht sehr eingehend untersucht. Immerhin können wir sagen, daß die beiden ausge-

führten Blutuntersuchungen ein Blutbild von perniziösem Typus ergaben. Wir möchten uns aber um so weniger erlauben, die Diagnose Anaemia perniciosa zu stellen, als das klinische Bild eben ein durchaus vom typischen Bild dieser Krankheit abweichendes war.

Auffällig und vom gewöhnlichen Verlauf der Herterschen Krankheit sich unterscheidend ist, daß der Exitus bei gutem Ernährungszustand eintrat, während diejenigen Herter-Fälle, die letal verlaufen, gewöhnlich erst nach hochgradiger Abmagerung diesen Ausgang nehmen. Es erscheint aber durchaus möglich, daß die hochfieberhafte Bronchitis diesen abweichenden Verlauf wesentlich bedingt hat. Die Patientin Margrith W. (Beobachtung 2) wies, als sie am schlimmsten daran war, eine hochgradige Anämie auf und erholte sich doch wieder. Andererseits ist zuzugeben, daß es eben so gut denkbar ist, daß die schwere Anämie bei Margrith R. (Beobachtung 3) die Todesursache war.

Bedeutend genauer untersucht und über lange Zeit beobachtet ist unser *Fall 2,* mit dem wir uns nun noch etwas eingehender befassen wollen.

Der Verlauf der Anämie ist in bezug auf Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Färbeindex und Zahl der Leukozyten aus *Fig. 2* ersichtlich. Betrachten wir diese Größen und ihre Änderung im Verlauf der Krankheit, so würde wohl nichts uns veranlassen, an perniziöse Anämie zu denken. Insbesondere ist der Färbeindex meistens unter 1 und geht nur zeitweise unwesentlich darüber hinauf. Gegen perniziöse Anämie spricht auch die zeitweise recht hohe Leukozytenzahl, während ja für perniziöse Anämie eine Leukopenie charakteristisch ist. Den Anlaß, die Möglichkeit einer Anaemia perniciosa zu diskutieren, bot die Untersuchung der Ausstrichpräparate. Aber auch das war nicht von Anfang an der Fall, denn das Bild, das diese Präparate boten, war in der ersten Zeit dasjenige einer gewöhnlichen sekundären Anämie, und erst mit der Zunahme der Blutarmut traten Veränderungen in Erscheinung, die an A. perniciosa denken ließen. Diese Veränderungen waren schließlich so ausgesprochen, insbesondere die Megalozytose, daß auch von kompetenter hämatologischer Seite das Blutbild, trotzdem Megaloblasten fehlten und der Färbeindex wohl infolge der sehr zahlreichen Mikrozyten unter 1 war, als durchaus demjenigen der Perniciosa entsprechend bezeichnet wurde. Der Hämatologe stellte die Diagnose nur deshalb nicht auf Anaemia perniciosa, weil es sich um ein Kind handelte und einmal ein früherer kind-

licher Patient von ihm mit ganz gleichem Blutbild am Leben geblieben war. Er bezeichnet deswegen die Anämie in vorsichtiger Weise als *A. pseudoperniciosa.*

Nachdem dieser perniziöse Typus einige Zeit bestanden hatte, kam es zu einer starken Remission, die aber nicht zu einem Verschwinden der Anämie führte, sondern zu einer mäßigen, aber ausgesprochenen Anämie von sekundärem Charakter, wie sie vor Eintritt der hochgradigen Verschlimmerung der Anämie bestanden hatte und wie sie heute noch besteht.

Das Charakteristische dieses Falles ist also der Wechsel zwischen sekundär-anämischem und perniziösem Blutbild, eine Erscheinung, die bei der echten Perniziosa meines Wissens niemals vorkommt, und die wohl allein schon Grund genug ist, Anaemia perniciosa auszuschließen. *Fig. 4* zeigt die Morphologie der Erythrozyten dieses Falles im perniziösen und im sekundär anämischen Stadium.

Gegen echte perniziöse Anämie spricht aber auch, wie in Beobachtung 3, das klinische Bild, welches eben durchaus dasjenige einer Herterschen Krankheit und nicht dasjenige einer A. pern. war.

An und für sich hätte es durchaus nichts Erstaunliches an sich, wenn Anämien gleicher Ätiologie bei Kindern und bei Erwachsenen ein verschiedenes klinisches Bild machen und einen verschiedenen Verlauf nehmen würden. Denn diese Verschiedenheit in der Form des Auftretens ein und derselben Krankheit, je nachdem es sich um ein Kind oder um einen Erwachsenen handelt, ist ja etwas sehr Häufiges. Aber es ist doch auffallend, daß eine so wohl charakterisierte Krankheit wie der Hertersche Infantilismus immerhin nur ausnahmsweise mit einem perniziösen Blutbild einhergeht. Das scheint mir gegen die Anämie als primäre Ursache zu sprechen. Außerdem wissen wir aber aus einigen wenigen Fällen, zu denen unser Fall 1 gehört, daß die Anaemia perniciosa schon im Kindesalter nicht nur hämatologisch, sondern auch klinisch ganz dasselbe Bild machen kann, wie wir es vom Erwachsenen her kennen.

Über Anämien vom geschilderten Typus bei Herterscher Krankheit konnte ich in der Literatur nichts finden, sie dürften aber vielleicht doch öfters beobachtet werden, wenn man genau darauf achtet. Anämien vom perniziösen Typus dürften überhaupt wohl viel eher bei Kindern als bei Erwachsenen anzutreffen sein, weil der jugendliche Organismus leichter in den megaloblastischen Blutbildungs-

modus zurückfällt als der ausgewachsene. Ich erinnere nur an die Jaksch-Hayemsche Anämie und an die Tierversuche von *Reckzeh*, in denen dieser Forscher durch denselben anämisierenden Reiz bei ausgewachsenen Tieren eine gewöhnliche Anämie, bei jungen nicht ausgewachsenen aber eine solche von perniziösem Typus bekam.

*Morawitz* betont, daß es dem Kindesalter eigentümlich ist, daß im allgemeinen die Anämien einen günstigen Verlauf nehmen, und daß selbst in Fällen, wo Blutveränderungen bestehen, die bei Erwachsenen ohne weiteres zur Biermerschen Anämie gerechnet würden, bei Kindern öfters Heilung eintritt. *Czerny* und *Kleinschmidt* haben Anämien alimentärer Natur namentlich bei einseitiger Milchernährung, aber auch bei Mehlnährschaden beobachtet, bei welchem das Blutbild demjenigen der perniziösen Anämie recht ähnlich sah.

Es erscheint mir bemerkenswert, daß in unseren beiden Fällen ein Blutbild von perniziösem Typus gerade bei Kindern mit Herterscher Krankheit gefunden wurde, also bei einer Krankheit, bei der Störungen von seiten des Magendarmkanals absolut im Vordergrund stehen. Diese Störungen stimmen in einem Punkt mit denjenigen bei perniziöser Anämie überein, nämlich in der Achylie, die bei dieser Krankheit als pathognomonisch gilt, und auch bei Herterscher Krankheit sehr häufig beobachtet wird. So war sie auch in einem unserer Fälle auf der Höhe der Anämie vorhanden (Beobachtung 2).

*Grawitz* und andere haben bekanntlich angenommen, daß perniziöse Anämie durch eine intestinale Autointoxikation zustande kommt, und zwar dadurch, daß die entstandenen toxischen Produkte wegen der mangelnden Salzsäure nicht zerstört werden. Beweise für diese Anschauung konnten aber nicht erbracht werden. Auch *Pappenheim* gibt an, daß Magendarmaffektionen zu perniziösem Blutbild führen können. Außerdem können nach ihm früher sekundäre (toxische) Anämien perniziösen Charakter annehmen, eine Angabe, die durch unsere Beobachtung 2 bestätigt wird.

*Seyderhelm* ist es gelungen, aus verschiedenen Darmbakterien, unter anderen auch aus Bacterium coli, Substanzen zu extrahieren, die in vivo nach mehrmaliger Injektion schwere Anämien mit dem Blutbild der perniziösen hervorriefen.

Zum Schluß möchte ich noch auf eine äußerst interessante Veränderung hinweisen, die bei der einen unserer Patientinnen mit Herterscher Krankheit (Margrith W.) als Zufallsbefund bei der röntgenologischen Untersuchung der Knochen gefunden

wurde. Neben einer ausgesprochenen Osteoporose, die erwartet wurde, da sie für Hertersche Krankheit charakteristisch ist, zeigten die Röntgenbilder eine starke Inkrustation der Arterienwände. Von der Teilungsstelle der Art. poplitea an sind auf den Platten die beiden Hauptarterien des Unterschenkels fast in ganzer Ausdehnung sehr deutlich zu erkennen. Die Aufnahmen beider Arme zeigten denselben Befund in bezug auf die Art. radial. und ulnares.

Arteriosklerose, namentlich so starke, daß sie im Röntgenbild sichtbar wird, scheint im Kindesalter eine außerordentliche Seltenheit zu sein. Ich habe unser gesamtes Plattenmaterial an Knochen sorgfältig darauf durchsucht, mit negativem Erfolg. In der Literatur sind bis jetzt meines Wissens nur ganz wenige Fälle bekannt. Wohl den ersten Fall hat *Sven Johansson* im Jahr 1921 publiziert. Es handelte sich um ein drei Monate altes Kind mit Osteogenesis imperfecta. Die Röntgenbilder wurden erst nach dem Tode hergestellt. Die Arteriosklerose hatte ungefähr die gleiche Ausdehnung wie bei unserer Patientin. Über einen zweiten Fall von Arteriosklerose bei einem neun Monate alten Kind mit mongoloider Idiotie berichtete *Köhler* am diesjährigen deutschen Röntgenkongreß in München. Arteriosklerotisch verändert waren Art. radialis und ulnaris, beide ziemlich stark geschlängelt. Außer der typischen Verkürzung der Mittelphalanx des Kleinfingers waren am Skelett keinerlei Veränderungen, etwa im Sinn einer Entwicklungshemmung, zu erkennen. Als dritter Fall käme nun der unsrige bei einem neunjährigen Kind mit Herterscher Krankheit hinzu.

Es scheint mir nun doch recht beachtenswert, daß in allen drei Fällen die Arteriosklerose als Begleiterscheinung bei Krankheiten gefunden wurde, bei welchen innersekretorische Störungen wahrscheinlich eine Rolle spielen. In zwei Fällen bestehen im speziellen Hinweise auf Störungen im Kalkstoffwechsel (Osteogenesis imperfecta, Osteoporose!).

Auch *Köhler* weist darauf hin, daß innersekretorische Störunen beim Zustandekommen der Arteriosklerose in den eben angeführten Fällen eine Rolle spielen könnten und empfiehlt bei diesen Krankheiten eine sorgfältige röntgenologische Untersuchung des Gefäßsystems.

## *Zusammenfassung.*

Es wird ein Fall von echter perniziöser Anämie im Nägelischen Sinne mit typischem klinischem und hämatologischem Be-

fund, die im Kindesalter eine äußerst seltene Erkrankung darstellt, bei einem zehnjährigen Mädchen beobachtet und eingehend beschrieben.

Im weiteren werden zwei Fälle von Anämien von perniziösem Typus mitgeteilt, die bei Kindern beobachtet wurden, die klinisch das typische Bild von schwerer, chronischer Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters (Hertersche Krankheit) aufwiesen. Sie werden wegen dieser Abweichung des klinischen Bildes von demjenigen der echten perniziösen Anämie nicht als letztere, sondern als Perniziosa-ähnliche Anämien aufgefaßt.

Der eine dieser Fälle (Beobachtung 2), der eingehend über eine lange Zeitdauer untersucht wurde, zeigte außerdem das perniziöse Blutbild nur zeitweise, nämlich auf der Höhe der Anämie, während vor und nach dieser Zeit der Blutbefund das Bild der sekundären Anämie bot. Bei dieser Patientin wurde außer der Anämie eine ausgedehnte und hochgradige Arteriosklerose der Arterien der oberen und unteren Extremitäten (durch Radiogramm) festgestellt.

## *Literaturverzeichnis.*

*Nägeli, O.*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. 1923. — *E. Benjamin*, Erkrankungen des Blutes. In Pfaundler und Schloßmann. Handb. d. Kinderh. Bd. 1. 1923. — *Pappenheim, A.*, Morpholog. Hämatologie. Folia haematologica. Bd. 24. 1919. — *Reckzeh*, Ztschr. f. klin. Med. 1904. Zit. nach Benjamin. — *Köhler*, Arterienverkalkung im 1. Lebensjahr. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen. Bd. 31. 1923. — *Johannson, S.*, Skandinavische Acta radiologica. Bd. 1. 1921. Zit. nach Köhler. — *Kleinschmidt*. Über alimentäre Anämien und ihre Stellung unter den Anämien des Kindesalters. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 83. — *Morawitz*, Blut und Blutkrankheiten. Handb. der inneren Medizin von *Mohr* und *Stähelin*. Bd. 4. Springer. Berlin 1912. — *Seyderhelm*, Die Pathogenese der perniziösen Anämie. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. Bd. 21. — *Hablützel*, Über intestinalen Infantilismus und das Schicksal der Träger desselben. Diss. Zürich 1923. Universitäts-kinderklinik.

XIII.

(Aus dem Carolinen-Kinderspital der Stadt Wien.)

# Enzephalographie im Säuglingsalter.

Von

Prof. WILHELM KNOEPFELMACHER.

Seit einer Reihe von Jahren üben wir die Punktion der Seitenventrikel beim Säuglinge, wenn wir Verdacht auf eine zerebrale Erkrankung haben. Die Zugänglichkeit der Ventrikel durch die offene Fontanelle, die Einfachheit und Gefahrlosigkeit des Verfahrens führen dazu, daß wir die Ventrikelpunktion als regelmäßige klinische Untersuchungsmethode eingeführt haben.

Unsere Diagnostik der zerebralen Erkrankungen des Säuglings ist auch durch die Ventrikel- und die Subduralpunktionen wesentlich verbessert worden. Es betrifft das vor allem den Hydrocephalus chronicus internus, den selteneren Hydrocephalus chronicus externus und die Pachymeningitis haemorrhagica, den Pyozephalus nach epidemischer Meningitis. Aber auch in jenen Fällen von Meningitis, bei welchen die Lumbalpunktion eine blutige Früssigkeit produziert, wenden wir die Punktion der großen Fontanelle an, um diagnostische Klarheit zu bekommen. Wir sind so in der Lage, schon im Beginne und bei leichten Graden von Hydrocephalus chronicus die Diagnose zu machen. Dabei muß ich jedoch eine Einschränkung machen. Wir wissen nämlich nicht, wieviel Zerebrospinalflüssigkeit der normale Ventrikel des Säuglings enthält. Aber wenn die Nähte klaffen, sei es auch nur auf einen halben Millimeter, die Fontanelle auch nur leicht, vorgewölbt oder gar gespannt ist, die Ventrikelpunktion mehrere Kubikzentimeter klarer zellfreier Flüssigkeit zutage fördert, dann glauben wir die Berechtigung zu haben, einen Hydrozephalus zu diagnostizieren. Dies gilt aber nur bei reifgeborenen, sonst normalen Kindern, welche älter als etwa 4 Wochen sind. Bei Frühgeborenen ist das nicht

ohne weiteres zutreffend, da bei ihnen die Nähte oft wochenlang klaffen können, ohne daß vermehrter Schädelinhalt angenommen werden müßte; Minderentwicklung der Schädelknochen bei normalem Schädelinhalt könnte die Erklärung für das Klaffen der Nähte abgeben. In solchem Falle kann die Ventrikelpunktion entweder gar keine oder nur geringe Mengen von Zerebrospinalflüssigkeit ergeben; in einem solchen Falle habe ich bei einem vollständig normalen Gehirn doch etwa 1 ccm Flüssigkeit bei der Ventrikelpunktion entleert.

Ganz wesentlich sind die Fortschritte in der Diagnostik, welche die *Enzephalographie* auch beim *Säugling* ergibt. Wenngleich Tumoren nur selten vorkommen, so haben wir durch sie die Möglichkeit, eine Reihe von pathologischen Prozessen gut zu differenzieren, wie das aus den Mitteilungen von *Dandy*, *Bingel*, *Schüller*, *Denk* u. a. hervorgeht.

Bezüglich der Technik will ich bemerken, daß wir in der Regel die Lufteinblasung in den Ventrikel bevorzugen. Die Nadel wird, mit einem Mandrin armiert, etwa 4—4½ cm tief, und zwar 1—1½ cm seitlich von der Mittellinie, in der Fontanelle eingestoßen; es werden 10—50 ccm Flüssigkeit entleert und mit einer Glasspritze ein gleiches oder etwas geringeres, selten größeres Quantum Luft eingeblasen [1]). Wir machen in der Regel sogleich eine Röntgendurchleuchtung, in manchen Fällen auch eine Aufnahme; letztere verdanken wir in den meisten Fällen dem Institut des Herrn Professor *Holzknecht* (Professor *Schüller*), manchmal dem Röntgeninstitut der Klinik *Pirquet* (Assistent Dr. *Wimberger*). In der Regel lieferte aber die Durchleuchtung genügend klare Verhältnisse.

Den Eingriff haben alle Kinder tadellos vertragen, wenn man von den ganz leichten und rasch vorübergehenden Störungen absieht, die in Erbrechen, Blässe, Unruhe oder Schlafsucht, einmal in Kollaps bestanden. Ob eine nachfolgende Temperaturerhöhung auf die Flüssigkeitsentleerung oder die Lufteinblasung zurückgeführt werden muß, ist nicht sicher zu entscheiden. Am Tage nach der Enzephalographie finden wir als Ausdruck für die Reizung der Meningen ebenso wie nach einer Lumbalpunktion zahlreiche Zellen in der Zerebrospinalflüssigkeit. In meinem Falle war diese sogar leicht getrübt und ent-

---

[1]) Wesentlich größere Mengen oder gar die ganze erreichbare Zerebrospinalflüssigkeit haben wir bisher nur bei mächtigem Ballonschädel abgelassen.

hielt 500 Zellen im Kubikmillimeter. Aber nach zwei Tagen war die Zerebrospinalflüssigkeit wieder zellfrei.

Schon beim Hydrocephalus chron. können wir uns durch die Enzephalographie über Art und Größe genau orientieren. Als Beispiel sei das Kind Anna Ha., 11 Monate alt, angeführt: Schädelumfang 42 cm, große Fontanelle offen, 7 cm mit 6 cm, kleine Fontanelle für die Fingerkuppe offen, die seitlichen Fontanellen tastbar, Koronar- und Sagittalnaht klaffend. Am 15. VII. wird der rechte Seitenventrikel, 1 cm von der Mittellinie entfernt, punktiert, 15 ccm Flüssigkeit abgelassen und 22 ccm Luft mittels Spritze eingeblasen. Ergebnis der Enzephalographie (Prof. *Schüller*, im Institut des Prof. *Holzknecht*): Hydrozephalie mäßigen Grades. Schädeldach von hydrozephalem Typus, 1 mm dick, die Seitenventrikel erscheinen in deutlicher Weise, jedoch in mäßigem Grade erweitert, ohne deutliche Differenzierung zwischen rechts und links, ohne Verschiebung gegenüber der Mittellinie. Vereinzelte kleinere und größere Luftblasen liegen auch außerhalb der Ventrikel, anscheinend in den Subarachnoidalräumen der Konvexität und entlang des Einstichkanals.

Ein ganz besonders interessantes Ergebnis lieferte uns die Enzephalographie in einem merkwürdigen Falle von Gehirnabszeß.

Josef B., 5 Monate alt, seit 2 Monaten ohne vorhergegangene Krankheit allmählich starkes Schädelwachstum. Stat. praes.: gut genährt, 6170 g, 55 cm lang, Kopfumfang 45 cm, Brustumfang 42 cm. Hohe Stirn, Venenektasien, Nähte weit klaffend, die Sagittalnaht auf $1\frac{1}{2}$ cm, stark verdünnte Schädelknochen; Exophthalmus; Apathie; leichte Hypertonie der Extremitäten mit Fußklonus; Babinski +, Oppenheim +; etwas Fieber.

1. Ventrikelpunktion: *R.* dicker Eiter, enthält Kokken und eigenartige Pilzfaden; nichts kultivierbar. *L.* Ventrikel: enthält klare Flüssigkeit, es werden leicht 35 ccm entleert, Nonne +, Pandy ++, 35 Lymphozyten im Kubikmillimeter.

*Enzephalographie* (im Institute des Herrn Prof. *Holzknecht* durch Herrn Prof. *Schüller*): Aus dem linken Ventrikel werden 15 ccm klare Flüssigkeit abgelassen und 15 cmm Luft eingeblasen. Rechts werden aus der Abszeßhöhle 10 ccm trüber Flüssigkeit entleert und 10 ccm Luft eingeblasen. Ergebnis: pflaumengroßer Abszeß im hinteren Anteil des *rechten* Stirnlappens mit Verdrängung des rechten Seitenventrikels nach unten und links sowie hydrozephale Erweiterung des linken Seitenventrikels. Einzelheiten: Schädeldach in allen Dimensionen hydrozephal erweitert, seine Innenfläche glatt, Basis auf den vorliegenden Aufnahmen nicht erkennbar. Der linke Seitenventrikel erscheint nach der Injektion von 20 ccm Luft in allen Dimensionen in beträchtlichem Grade hydrozephal erweitert (Länge des Ventrikels 12 cm, Höhe 7 cm, Breite 4 cm). Seine Wände sind glatt, seine mediale Wand er-

scheint nach links leicht vorgewölbt. Gegenüber der Medianebene des Schädels erscheint der Ventrikel um 1 cm nach links verlagert. Der rechte Seitenventrikel ist in normaler Weise mit Luft gefüllt, er erscheint nach links über die Medianebene hinaus verlagert, gleichzeitig ist er in beträchtlichem Grade nach abwärts gedrängt. Nach Punktion und Luftfüllung eines in der rechten Großhirnhemisphäre gelegenen Abszesses sieht man im Bereiche des untersten Anteils des Stirnlappens eine pflaumengroße Aufhellung mit gelappter Begrenzung und dreistrahligem Septum im Innern. Ihr unterer Pol ist vom benachbarten rechten Seitenventrikel mindestens ½ cm entfernt.

Wir haben in diesem Falle die Differentialdiagnose zwischen zirkumskriptem einseitigem Pyozephalus und Gehirnabszeß bis zur Enzephalographie offengelassen; diese hat die Diagnose mit Sicherheit entschieden, da der rechte Seitenventrikel komprimiert tief unter der Abszeßhöhle gefunden wurde und auch der Nachweis geführt wurde, daß zwischen diesen Höhlen keine Kommunikation besteht.

Im weiteren Verlaufe wurde der Abszeß fleißig punktiert und mit physiologischer Kochsalzlösung öfters gewaschen. Die Abszeßpunktion ergibt allmählich wenig getrübte, bei der elften Punktion bloß ½ ccm klare gelbliche Flüssigkeit, die wenig Zellen, zumeist rote Blutkörperchen, auch Leukozyten enthält; einige Wochen später, 18. VII. 1923, werden 15 ccm einer klaren, gelbgrünnen, zellfreien Flüssigkeit entleert. Wir hielten den Abszeß für geheilt; aber der Schädelumfang nimmt fortwährend zu, es entwickelt sich ein Ballonschädel; der linke Seitenventrikel dehnt sich immer mehr aus; wir entleeren 90 ccm Flüssigkeit bei einer Punktion; der rechte bleibt bei der Enzephalographie komprimiert als Spalt sichtbar. Die zunehmende Verschlimmerung erklärt sich erst, als am 29. VIII. 7½ cm tief rechts, und zwar 5 cm von der Mittellinie, punktiert wird. Da entleeren sich große Mengen (60 ccm) grünen Eiters. Es war also ein zweiter tiefsitzender Abszeß gefunden worden. Am 3. IX. Exitus letalis.

Aus dem Sektionsbefund (Assistent Dr. *Föderl*):

Die nach Härtung des Gehirns angefertigten Frontalschnitte ergeben folgenden Befund: Die linke Hemisphäre des Großhirns ist fast vollkommen eingenommen von einem vom Stirn- bis zum Okzipitalpol reichenden Hydrocephalus internus; das Marklager ist dortselbst auf eine wenige Millimeter reichende Schicht reduziert, während die Rinde nur in den lateralen Abschnitten verdünnt ist, im übrigen aber entsprechende Breite und entsprechendes Relief aufweist. Die rechte Hemisphäre ist in allen Abschnitten von zahlreichen bis apfelgroßen, zum Teil rundlichen, zum Teil zackigen Abszessen durchsetzt; die Wand dieser Abszesse trägt eine deutliche bis 2 mm dicke pyogene Membran. Im Bereich des Parietallappens finden sich ca. 3½ ccm von der Mantelkante entfernt zwei unmittelbar übereinander

angeordnete überwalnußgroße glattwandige Zysten mit klarem serösem Inhalte. Die der Abszedierung entgangenen Hirnabschnitte der rechten Seite zeigen vielfach akut entzündliches kollaterales Ödem und entzündliche Erweichung. Das Ependym des mächtig erweiterten rechten Ventrikels ist verdickt.

*Histologische Untersuchung:* Die Abszesse weisen eine deutliche pyogenetische Membran, zu äußerst eine ziemlich breite Zone relativ zellarmen faserigen Gewebes, dem nach innen eine Zone von Granulationsgewebe folgt, das außerordentlich reich ist an Fettkörnchenzellen. Die Entstehung der erwähnten Zysten aus abgeheilten Abszessen kann histologisch mit Sicherheit ausgeschlossen werden (Dr. *Föderl*).

Zusammenfassend können wir sagen, daß es sich bei dem Kinde J. Z. um multiple Gehirnabszesse unbekannter Ätiologie handelte. Zwei von diesen wurden in vivo erkannt und punktiert. Durch wiederholte Punktion und Lavage wurde anscheinend der erstgefundene Abszeß geheilt[1]). Die Enzephalographie ermöglichte in diesem Falle, die Annahme eines zirkumskripten Pyozephalus auszuschließen, und gab über die Lage und Größe des ersten Abszesses und der Seitenventrikel vollkommenen Aufschluß.

Sehr lehrreich verlief auch die Untersuchung bei dem Kinde W. P., 18 Monate alt, welches mit der Angabe in das Spital gebracht wurde, daß es mit 14 Monaten laufen gekonnt, aber in den letzten Monaten das Laufen verlernt habe und der Schädel gewachsen sei. Stark vergrößerter Gehirnschädel, vorgewölbte Fontanelle, klaffende Nähte lassen die Frage offen, ob es sich um Hydrozephalus oder Tumor handle.

Am 3. XII. 1923 werden durch die Fontanelle 50 ccm klarer, zellfreier Zerebrospinalflüssigkeit abgelassen und 40 ccm Luft eingeblasen. Es wird gleich darauf die Durchleuchtung vorgenommen. Hierbei finden sich beide Seitenventrikel mit Luft gefüllt. Im rechten Seitenventrikel ist eine ungefähr nußgroße Luftblase, im linken Seitenventrikel kaum eine halb so große; diese steht etwa 1 ccm höher als die rechte (alles bei der anteroposterioren Durchleuchtung) und ist nach unten zu ganz abgeplattet. Obzwar wir dies Resultat nicht mehr mit gleicher Sicherheit bei der nächsten Ventrikeleinblasung fanden (zu wenig Luft diesmal?), haben wir die Annahme erwogen, ob es sich hier um einen Tumor handeln könne, der den Boden des linken Seitenventrikels emporhebt. Die Möglichkeit, daß

---

[1]) Die bei der Sektion gefundenen Zysten kann unser Prosektor Herr Assistent Dr. *Föderl* nicht auf geheilte Abszesse beziehen. Aber bei der Punktion war anfangs Eiter, später nur gelbliche, klare Flüssigkeit.

es sich um ungleichmäßige Verteilung der Luft infolge schräger Kopfhaltung handelte, liegt nahe. Aber Kopfbewegungen vor dem Schirme ausgeführt, haben daran nichts geändert.

Das Kind wurde unserer weiteren Beobachtung entzogen.

Das Kind F. E., 5 Monate alt, wird mit den Folgeerscheinungen einer abklingenden Meningitis cerebrospinalis epidemica eingeliefert. Es besteht ein mäßiger Pyozephalus, der durch die Ventrikelpunktion festgestellt wird. Die Enzephalographie wird am 30. XI. vorgenommen. Dabei werden 20 ccm Luft in die Ventrikel geblasen und festgestellt, daß die Luft die Seitenventrikel füllt und auch in den Subduralraum eingedrungen ist.

Wir haben hier durch die Enzephalographie einen Überblick über die Größe der Ventrikel und die Entscheidung getroffen, daß es sich hier nicht um einen Pyozephalus durch Verschluß der Foramina handelt, welche den Abfluß der Ventrikelflüssigkeit in den Subduralraum ermöglichen.

Von sehr großem Werte könnte die Enzephalographie auch in *therapeutischer* Hinsicht werden, wie das auch *Bingel* hervorhebt; wir haben sie bei der Behandlung des Hydrocephalus chronicus verwendet. Hier haben wir in den letzten Jahren bei offenen Abflußwegen die *Ventrikelpunktion* als das geeignetste therapeutische Verfahren bevorzugt. Wir haben sie jeder Operation und auch der Spinalpunktion vorgezogen. Sie ist viel leichter als letztere ausführbar. Und da es sich bei unseren jetzigen Kenntnissen nur darum handelt, den vermehrten Gehirndruck mit Rücksicht auf eine Störung der Gehirnfunktion herabzusetzen, haben wir uns damit begnügt, in etwa achttägigen Intervallen die Ventrikelpunktion auszuführen und dabei verhältnismäßig kleine Flüssigkeitsmengen zu entleeren (etwa 20—50 ccm).

Nun bietet die rasche Druckherabsetzung beim Hydrocephalus chronicus internus gewisse Gefahren, und es wäre möglich und ist wenigstens theoretisch annehmbar, daß wir durch Ablassen von Zerebrospinalflüssigkeit und Ersatz derselben durch Luft oder Gas die plötzliche Herabsetzung des Druckes vermeiden und den Heileffekt fördern könnten, weil die eingeblasene Luft nur ganz allmählich, in 1—3 Tagen, resorbiert wird. Vielleicht steht dem Effekt dieser Behandlungsmethode entgegen, daß der Lufteinblasung (wie übrigens auch meist das einfache Ablassen von Zerebrospinalflüssigkeit) Reizerschei-

nungen folgen, die sich durch Übelkeit, plötzliche Blässe, Veränderungen der Zerebrospinalflüssigkeit im Sinne entzündlicher Reizung bemerkbar machen. Immerhin habe ich es in zwei Fällen von mäßigem Hydrocephalus chronicus internus versucht, die Ventrikel zu punktieren, Luft einzublasen und dieses Verfahren mehrmals und allwöchentlich zu wiederholen. Der Effekt der Behandlung ist nicht anders als bei der einfachen wiederholten Ventrikelpunktion gewesen; es gelang, das Wachsen des Schädelumfanges zu sistieren. Da es sich aber hier nur um mäßigen und offenbar nicht rasch wachsenden Hydrocephalus chronicus internus gehandelt hat, möchte ich über den Einfluß der Lufteinblasung auf den ganzen Verlauf nicht mehr aussagen, als daß wir bei (in einem Falle neunmal) wiederholter Punktion und Lufteinblasung in die Ventrikel Stillstand des Schädelwachstums ohne jede Komplikation bewirkt haben.

Unsere hier niedergelegten Erfahrungen möchte ich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Enzephalographie hat sich auch im Säuglingsalter als wertvolles und unbedenkliches diagnostisches Verfahren erwiesen.
2. Wir haben hierbei die Entleerung von kleinen Mengen Zerebrospinalflüssigkeit durch Ventrikelpunktion und Einblasen von Luft mittels Glasspritze bevorzugt.
3. Sie ermöglichte die schärfere Diagnostik bei einer Reihe von Hydrozephaluskranken, die genaue Lokalisation und Ausdehnung bei einem Gehirnabszeß.
4. Sie wurde therapeutisch bei zwei Hydrozephalusfällen angewandt, um rasche Druckentlastung bei den regelmäßig wiederholten Ventrikelpunktionen zu vermeiden.

XIV.

(Aus dem Waisenhause und Kinderasyl der Stadt Berlin.)

# Über intraperitoneale Bluttransfusionen.

Von

L. F. MEYER.

Die Bluttransfusion hat sich in den letzten Jahren auch in der Kinderheilkunde als wirksames Heilverfahren bei schweren anämischen Zuständen eingebürgert. Nach einigen schüchternen Vorläufern *(Schelble, Clodius, Arkenau)* ist die Einführung der Bluttransfusion als Mittel zur Regeneration des Blutes den sorgfältigen und eingehenden Studien von *Opitz* in Deutschland und *Halbertsma* in Holland zu danken. *Opitz* gelang der Nachweis, daß in der Tat durch intravenöse Zufuhr von Blut das minderwertige erythropoetische System entlastet und die Zahl der roten Blutkörperchen nach der Infusion nicht nur um die transfundierte Menge erhöht wird, sondern daß auch dieser Status auf die Dauer erhalten bleibt. Es handelt sich also bei dieser Form der Transfusion keineswegs um eine Reizwirkung auf das Knochenmark, wie sie in den früheren Versuchen bei der subkutanen oder muskulären Infusion ausgeübt wurde, sondern durch die Transfusion großer Blutmengen gelingt es in der Tat, den Blutstatus der Kinder „rasch aufzufüllen" und dadurch eine schnellere Besserung des gesamten Krankheitszustandes herbeizuführen, als das durch unsere sonstige diätetische und arzneiliche Behandlung möglich ist. Die Gefahr, daß ein schwer anämisches Kind infolge seiner Resistenzsenkung an einem interkurrenten Infekt zugrunde geht, wird verringert, weil die Hebung der Resistenz nunmehr durch die Transfusion viel schneller als auf diätetischem Wege gelingt.

Die Heilwirkung der intravenösen Blutzufuhr, die wir nach unseren Erfahrungen bestätigen können, hätte dieser Behandlungsmethode gewiß schon viel mehr Freunde zugeführt, wenn nicht eine gewisse Scheu vor intravenöser Bluttransfusion

bestände, und wenn die Technik nicht bisweilen auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen würde. Jeder, der wiederholt am selben Patienten die Bluttransfusion nach *Opitz* ausgeführt hat, hat erfahren, daß es in allen Fällen, in denen der Sinus nicht zur Verfügung steht — also beim älteren Kinde — sehr schwierig sein kann, in die Vene zu wiederholter Infusion hineinzugelangen, daß es bisweilen überhaupt nicht mehr gelingt, das Gefäß richtig zu treffen. Wenn man eine Vene zwei-, dreimal benutzt hat [so schreibt jüngst *Klotz* [1]], so kann sie undurchgängig werden; man fühlt derbe Resistenzen in der Venenwand, ohne daß etwa eine perivaskuläre Infiltration oder dergleichen bestanden hat, ein Zeichen, daß das Gefäß bei den Injektionen irgendwie geschädigt worden ist. In solchen Fällen bleibt nichts anderes übrig, als auf die intravenöse Injektion zu verzichten und, wie z. B. in einem der Fälle von *Arkenau*, das Spenderblut subkutan oder intramuskulär zuzuführen. Daß die letzteren Wege aber nicht dasselbe leisten können wie die intravasale Zufuhr, braucht kaum gesagt zu werden; denn die so zugeführten Blutelemente müssen im Gewebe untergehen und können nur durch ihre Abbauprodukte einen Reiz auf das blutbildende Knochenmark ausüben.

Angesichts dieser Schwierigkeiten der intravenösen Transfusion war es besonders zu begrüßen, daß jüngst *Siperstein* [2]) auf einen neuen Weg der Blutzufuhr aufmerksam gemacht hat, der allem Anschein nach eine Blutüberpflanzung mit intakten Blutzellen genau so ermöglicht wie die intravenöse Transfusion. Dieser Weg ist die *intraperitoneale* Einverleibung des Blutes. Schon vor vielen Jahren hat *Ponfick* [3]) auf diese Art der Blutzufuhr hingewiesen; aber trotz gelegentlicher Empfehlungen hat sich die Technik der intraperitonealen Infusion nicht eingeführt. Nur die Gynäkologen machen von ihr bei der Operation extrauteriner Schwangerschaften Gebrauch, indem sie — eine Art von Autotransfusion — das in der Bauchhöhle befindliche Blut nicht entleeren, sondern dort zu belassen pflegen.

In der Kinderheilkunde ist die Furcht vor der intraperitonealen Infusion gewichen, seitdem man in den letzten Jahren intraperitoneale Salzwasser- und Zuckerinfusionen zur Bekäm-

---

[1]) *Klotz*, Behandlung von Nierenleiden im Kindesalter. M. M. Wschr. 1923. Nr. 44.

[2]) *Siperstein* und *Sansby*, Intraperit. Transfus. with citrat. Blood. Am. journ. of Children. Februar 1923 und n. *Siperstein*. Ebenda. März 1923.

[3]) Zit. nach *Siperstein*.

pfung exsikkotischer Zustände mit Erfolg angewendet hat [*Weinberg*[1]), *Renz*[2])]. Schneller als auf anderen Wegen gelingt es durch intraperitoneale Zufuhr, Wasser zur Retention zu bringen. Wie schnell diese Resorption erfolgt, hat jüngst *Platou*[3]) durch Bestimmung von intraperitoneal zugeführtem Diphtherieantitoxin im Blute erwiesen; während bei intramuskulärer Verabreichung des Serums erst 48—72 Stunden später das Antitoxin im Blut nachweisbar war, ließ sich bereits 36 Stunden nach intraperitonealer Injektion die Antitoxinvermehrung im Blute feststellen.

Als ein Nachteil der intraperitonealen Zucker- und Salzinfusion muß die bisweilen danach eintretende Reizung des Peritoneums gelten, die die Resorption stören kann und wohl auch stört. *Bessau*[4]) beschreibt zum Beispiel einen Sektionsbefund nach reichlicher intraperitonealer Infusion von Traubenzuckerlösung, bei dem eine breite sulzige Ödemschicht im subperitonealen Gewebe und in der Muskulatur auffiel.

Wenn solche peritonealen Reizerscheinungen von den physikalisch-chemisch dem Gewebe nicht adäquaten Salz- und Zuckerlösungen ausgehen, so wird man ein gleiches bei der Infusion von Blut kaum zu fürchten haben.

Andere Bedenken sind es, die zu zerstreuen sind, bevor man sich zur Technik der intraperitonealen Blutzufuhr entschließt. Drei Hauptfragen gilt es zu beantworten, Fragen, die sich bereits *Siperstein* gestellt und selbst auf Grund experimenteller und klinischer Studien beantwortet hat.

1. Ist die intraperitoneale Transfusion von Blut gefahrlos? *Siperstein* bejaht diese Frage, weil er ernste nachteilige Folgen nicht beobachtet hat. Ohne Einschränkung können wir auf Grund unserer Erfahrungen dieser Antwort nicht zustimmen. Wir können nicht verschweigen, daß wir zweimal ernste Zufälle erlebt haben. In einem Falle kam es im Anschluß an die intraperitoneale Transfusion, es war unglücklicherweise der erste von uns so behandelte Patient, zu einer eitrigen Peritonitis mit einer großen Zahl abgekapselter Abszesse zwischen den einzelnen Darmschlingen,

---

1) *Weinberg*, Die intraperitoneale Infusion. M. M. Wschr. 67. Nr. 44.

2) *Renz*, Zur Frage der intraperitonealen Infusion. M. M. Wschr. 1922. Nr. 37.

3) *Platou*, Antitoxin in diphtheria. A comperative Study of the usual methods of administration with the intraperitoneal method. Archives of pediatrics. Sept. 1923.

4) *Bessau*, Über enterale Infektion. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 22. 280. (1922).

ohne daß eine Verletzung des Darms nachzuweisen war. Es handelte sich um einen hoffnungslosen Fall von Jaksch-Hayemscher Anämie mit doppelseitiger Bronchopneumonie. Vielleicht trug die extreme Erniedrigung der Widerstandskraft dieses Kindes die Hauptschuld an der Entwicklung der Peritonitis, besitzt doch das Peritoneum in normalen Zeiten eine gewaltige Schutzkraft gegenüber der bakteriellen Invasion. Immerhin mahnt ein solches Vorkommnis zur allergrößten Vorsicht; denn die Indikation zur intraperitonealen Transfusion erstreckt sich hauptsächlich auf schwere Anämien, die alle durch Resistenzeinbußen charakterisiert sind. Die Punktion sollte deshalb nicht weniger aseptisch ausgeführt werden als jede Laparatomie.

Ein anderes Mal mußten wir bei der Obduktion eines 30 Stunden vor dem Tode transfundierten dekomponierten Kindes eine oberflächliche nicht perforierende Verletzung der Darmoberfläche feststellen; in der Serosa des absteigenden Dickdarms fand sich ein etwas über linsengroßes, blaurotes Hämatom, über dem etwa in der Länge von 1/2 cm die Serosa eingerissen war. Die Schleimhaut des Darms war intakt.

Es ergibt sich daraus, daß die Furcht vor einem Einstich in den Darm nicht unbegründet ist, und man hat alle Sorgfalt darauf zu verwenden, daß eine solche Verletzung vermieden wird (s. später Technik). Alle übrigen Infusionen verliefen ohne Zwischenfall, und ich möchte glauben, daß bei sorgfältiger Injektionstechnik die damit verbundenen Gefahren auf ein sehr geringes Maß herabgesetzt werden können.

2. Wird das intraperitoneal infundierte Blut aus der Bauchhöhle rasch und vollkommen resorbiert? *Siperstein* fand 24 Stunden nach der Injektion gelegentlich einer Autopsie keine Reste des einverleibten Blutes mehr vor. Dem können wir aus eigener Erfahrung hinzufügen, daß die Resorptionsschnelligkeit recht verschieden zu sein scheint. Einmal fanden wir bereits 3 Stunden nach der Infusion (bei infektiöser Toxikose) keine Spur von Blut mehr vor; ein anderes Mal (Miliartuberkulose) war 24 Stunden nach der Infusion noch ein kleiner Rest, zirka 2 ccm, eingedickten, nicht geronnenen Blutes vorhanden, und ein drittes Mal (Dekomposition) waren die Blutreste 30 Stunden nach der Infusion nicht unbedeutend, zirka 10 ccm von 60 ccm zugeführten Blutes. Dabei scheint das Plasma schneller aufgenommen zu werden als die Erythrozyten; denn das in den abhängigen Partien der Bauchhöhle noch vorhandene Blut war dickflüssig, fast gallertartig, aber

nicht geronnen. Die roten Blutkörperchen waren erhalten, zeigten aber zumeist Stechapfelform. Offenbar hängt die Resorptionsgeschwindigkeit im einzelnen Fall sehr von dem Stande der Blutzirkulation ab. Bei ausgesprochener Kreislaufschwäche, wie sie bei den infundierten Kindern nach der Natur der Sache häufig ist, wird man kaum mit einer sehr schnellen Aufnahme der korpuskulären Blutelemente rechnen dürfen. Schneller als die Blutkörperchen wird das Blutplasma aufgenommen; das ist für jene Fälle von Bedeutung, in denen das therapeutische Ziel auf eine rasche Auffüllung des Blutvolumens, z. B. bei Exsikkosen, gerichtet ist.

3. Wird das injizierte Blut ohne morphologische Veränderungen als solches in die Blutbahn aufgenommen? Diese Frage, die zugleich die Kernfrage darstellt, haben *Opitz* und *Halbertsma* für die intravasale Blutzufuhr exakt beantwortet, indem ihnen der Nachweis gelang, daß nach der Transfusion eine Anreicherung des Blutes mit Erythrozyten um die theoretisch errechneten Mengen stattfindet. Dasselbe gilt bemerkenswerterweise auch für die intraperitoneale Infusion. Bei ausgebluteten Tieren konnte *Siperstein* eine sofortige Ergänzung des Blutes um den Anteil, der jeweils der zugeführten Blutmenge entsprach, konstatieren, und diese Ergänzung trat bedeutend rascher ein als etwa nach subkutaner oder intramuskulärer Einverleibung von Blut. Er konnte in einem interessanten Versuch auch beweisen, daß das fremde Blut als solches eine gewisse Zeit in der Blutbahn erhalten bleibt. Injizierte er in die Bauchhöhle von Kaninchen Taubenblut mit kernhaltigen roten Blutkörperchen, so konnte er 15 Minuten später bei den Kaninchen die Taubenblutkörperchen nachweisen, und diese Zellen hielten sich noch 24 Stunden in der Blutbahn und verschwanden erst nach 30 Stunden. Es war damit die Tatsache außer jeden Zweifel gesetzt, daß die korpuskulären Elemente des Blutes vom Peritoneum aus ohne Strukturveränderungen in die Blutbahn Aufnahme finden.

Auf Grund dieser experimentellen Vorarbeiten hat *Siperstein* die intraperitoneale Blutinfusion bei Kindern und Erwachsenen in einer Reihe von Fällen mit Erfolg ausgeführt. Es erschien uns dadurch dieses Heilverfahren genügend gesichert, um in breiterem Maße klinische Verwendung zu finden.

Die *Indikationen* für die intraperitoneale Blutzufuhr sind die gleichen wie bei der intravasalen. In erster Linie kommt das Verfahren für schwer *anämische* Krankheitszustände in

Betracht; indes ist der Kreis der Indikationen für die Bluttransfusion in letzter Zeit immer weiter gezogen worden. So empfahl jüngst *Spencer Davis*[1]) die Transfusion zur Behandlung schwerer Fälle von Pyurie, und *Siperstein* führte sie ganz allgemein bei schweren Erschöpfungskrankheiten, z. B. auch bei Syphilis, aus.

Wenn man solch allgemeine Indikation auch nicht gelten lassen will, so dürfte die Indikation zur Blutüberpflanzung doch bei schweren *Dekompositionen* gegeben sein, bei denen nach *Marriot*[2]) die Gesamtblutmenge um die Hälfte gegenüber der Norm vermindert und dadurch das Blutumlaufvolumen beträchtlich eingeschränkt ist. Von besonderer Bedeutung könnte die Bluttransfusion schließlich bei der Behandlung *toxischer* Zustände des Säuglings sein, in deren Vordergrund die Exsikkose steht. Es herrscht bei allen Kinderärzten, wie sehr auch die pathogenetischen Vorstellungen über das Zustandekommen der Toxikose auseinandergehen mögen, darüber Übereinstimmung, daß die Entgiftung intoxizierter Kinder aufs engste verknüpft ist mit der Wiederherstellung eines normalen Wasserbestandes im Gewebe und im Blut. Zur Erreichung dieses Zieles dient die Zufuhr von Wasser und Salz- oder Zuckerlösungen auf den verschiedensten Wegen, oral, rektal, subkutan und intraperitoneal; neuerdings hat *Bessau* (l. c.) sogar die intrakardiale Zufuhr von Wasser angeraten. Über den Erfolg dieser Art der Wasserzufuhr liegen aber größere Erfahrungen noch nicht vor. Auf allen diesen Wegen gelingt es, Wasser in den Geweben zur Retention zu bringen; indes dürften weitgehende Unterschiede in der Wasserspeisung der Gewebe auf den verschiedenen Zufuhrwegen bestehen. So hat jüngst *Kleinschmidt*[3]) gezeigt, daß das bei eiweißreicher und konzentrierter Ernährung auftretende alimentäre Fieber durch rektale Zufuhr von Wasser nicht beseitigt werden kann, während orale Zufuhr von Wasser dieses Fieber hintanhält. Darüber hinaus fragt es sich, und diese Frage hat schon *Bessau* aufgeworfen, ob das in Salz- und Zuckerlösungen zugeführte Wasser überhaupt in den ausgetrockneten Zellen Aufnahme findet. Wenn Oligurie oder so-

---

[1]) *Spencer Davis*, An efficient treatment for resistent cases of pyelitis. Arch. of pediatrics. Oktober 1923.

[2]) *Marriot*, Zur Kenntnis der Ernährungsstörung des Säuglingsalters. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 25. S. 126. 1923.

[3]) *Kleinschmidt*, Enterales Eiweißfieber und alimentäre Intoxikation. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 103. 113. (1923).

gar Anurie trotz reichlicher Wasserzufuhr bestehen bleiben, so ist diese Frage kaum zu bejahen. Nicht die durstende Zelle nimmt das retinierte Wasser auf, sondern es kommt zu einer Vermehrung des Zwischenzellwassers, die sich häufig im klinischen Ödem manifestiert. Mit Recht weist *Bessau* darauf hin, daß die Ausbildung des Ödems die Befriedigung des „Restitutionsdurstes der Zelle" geradezu verhindert und die intrazelluläre Wasseraufnahme vereitelt. Angesichts dieser Schwierigkeiten der zellulären Hydratation haben wir uns die Frage vorgelegt, ob es nicht durch Zufuhr normalen Blutes eher gelingt, die so bedeutsame Wasserversorgung der Zelle herbeizuführen. Sicherlich vermag sie die bestehende Eindickung des Blutes Intoxizierter herabzumindern. Vielleicht aber wird auch die ausgetrocknete Gewebszelle aus dem homolog zusammengesetzten Blute eher das notwendige Wasser entnehmen können als aus der inadäquaten Salz- oder Zuckerlösung.

Ob die Wirkung der Blutzufuhr sich in der besseren Wasserversorgung der Zelle erschöpft, oder ob daneben in dem Blute noch biologisch wertvolle Bestandteile dem toxisch erkrankten Kinde zugeführt werden, steht dahin. Wenn das Blutvolumen um fast 1/3 der Gesamtblutmenge des Säuglings erhöht wird, so ist die Vorstellung nicht von der Hand zu weisen, daß die Umspülung des Gewebes mit diesem intakten Blut auch für die Entgiftung der Zelle von Bedeutung ist. Man braucht nur an die Erleichterung der oxydativen Vorgänge zu denken, die durch die Blutkörperchenzufuhr ermöglicht wird. Allein in dieser Richtung bewegt man sich auf hypothetischem Boden.

Aus dem Kreise der Indikationen haben wir diese drei Gebiete für die Behandlung mit intraperitonealen Infusionen ausgewählt, erstens die *Anämien*, ein Gebiet, auf dem unsere Erfahrung noch gering ist, zweitens *Toxikosen* alimentären und infektiösen Ursprungs, und drittens schwere *Atrophien*, namentlich dann, wenn Durchfälle eine Hungerpause nötig machten und Kollapsgefahr bestand. Im ganzen wurden bisher ungefähr 25 Fälle der intraperitonealen Bluttransfusionen unterzogen.

Die *Technik* der Bluttransfusion ist sehr einfach. Das in einer 3½ %igen Natriumzitrikumlösung aufgefangene Spenderblut (die Natriumzitrikumlösung soll 10 % des Blutvolumens betragen) wird in eine große Rekordspritze aufgenommen und direkt aus dieser durch Einstich in die Bauchdecken injiziert. Als Einstichstelle wählten wir nicht die sonst übliche Gegend

zwischen Nabel und Blase, sondern wir pflegten in der Regio mesogastrica links ungefähr 3 Querfinger vom Nabel zu injizieren. Um eine Verletzung des Darms, wie sie vorher erwähnt wurde, zu vermeiden, empfiehlt es sich, die Kanüle im spitzen Winkel zur Bauchdecke einzuführen. Der Einstich durch die Bauchwand begegnet gewissen Schwierigkeiten bei meteoristisch aufgetriebenem Bauch sowie bei atonischen Bauchdecken. Man muß in diesen Fällen auf die Kanüle einen verstärkten Druck ausüben, auf den sie bisweilen überraschend mit einem ruckartigen Eindringen in die Bauchhöhle antwortet, ohne daß man die Tiefe des Eindringens beherrscht. Zur Vermeidung dieser mißlichen Situation, durch die es auch gelegentlich zur Verletzung des Darmes kommen kann, ist anzuraten, zunächst die Bauchhaut und das subkutane Gewebe mit einem spitzen Skalpell zu durchtrennen oder vermittels eines sterilen Schneppers, wie er bei der Blutuntersuchung verwendet wird, zu durchstechen. Durch die so entstandene Schnitt- oder Stichwunde kann eine an der Spitze abgefeilte Kanüle leicht eingeführt werden, und es erübrigt sich jeder stärkere Druck bei der Einführung. Daß nach den Regeln der Asepsis nicht anders wie bei einer Laparatomie vorzugehen ist, wurde schon vorher erwähnt. Die Stelle des Einstichs sollte durch Betupfen mit Jodlösung desinfiziert werden.

Die Injektion des Blutes erfolgte mittels einer 100-ccm-Rekordspritze. Eine vorherige Prüfung des Blutes auf Agglutination und Hämolyse haben wir nicht angestellt, weil diese Phänomene bei der intraperitonealen Infusion weniger zu befürchten sind als bei direkter intravasaler Transfusion. Komplikationen sind infolge dieser Unterlassung nicht eingetreten; doch wird man gut daran tun, da, wo die Zeit es erlaubt, solche Spender auszuschließen, deren Blut im Reagenzglas hämolytisch wirkt (vgl. *Opitz* über die Technik der Vorprüfung des Blutes). Tuberkulose und Lues des Spenders müssen selbstverständlich ausgeschlossen sein.

Nach der Injektion wurden nennenswerte Reaktionen nicht beobachtet (mit Ausnahme der vorher erwähnten Peritonitis). Zumeist pflegt sich nach der Infusion ein gewisser Meteorismus einzustellen, z. B. Bauchumfang um den Nabel gemessen.

| | | |
|---|---|---|
| vor der Infusion | 40 | 40 cm |
| 1. Tag nach der Infusion | 43 | 41 „ |
| 2. „ „ „ „ | 44 | 42,5 „ |
| 3. „ „ „ „ | 41 | 41 „ |
| 4. „ „ „ „ | 40 | 40,5 „ |

Wie die Messungen zeigen, schwindet die meteoristische Auftreibung bald, und am 4. Tage nach der Infusion sind die Maße wieder zur Norm zurückgekehrt. Eine gewisse Unruhe sowie schmerzhaftes Schreien stellen sich nicht selten am Tage der Infusion ein; sie sind leicht durch Narkotika zu bekämpfen. Bisweilen haben wir auch Temperaturerhebungen am Tage nach der Infusion beobachtet, einmal bis 39°. Indessen bleibt zumeist jeder Temperaturanstieg aus.

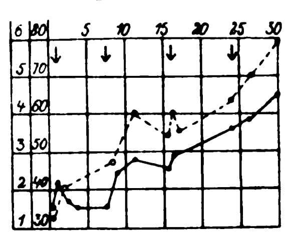
Wenn wir nunmehr über den ***Einfluß*** der intraperitonealen Infusion berichten, so muß vorausgeschickt werden, daß unsere Erfahrungen noch zu gering sind, um schon ein abschließendes Bild von der Wirkung dieses Verfahrens zu geben. Der Zweck dieser kurzen Mitteilung ist mehr darauf gerichtet, die Aufmerksamkeit der Fachgenossen auf diesen neuen Weg der Blutzufuhr zu lenken, als ein erschöpfendes Bild der Wirkung zu geben. Das wird erst möglich sein, wenn eine größere Reihe von Beobachtungen vorliegen. Es soll deshalb davon abgesehen werden, an dieser Stelle Erfolge und Mißerfolge aufzuzählen und abzuwägen; das sei einer ausführlicheren Publikation vorbehalten. Auch auf die Wiedergabe der Krankengeschichten der bisher behandelten Patienten soll verzichtet werden. Zur Illustration des Erfolges der intraperitonealen Blutzufuhr sei es erlaubt, uns auf die Wiedergabe zweier Krankengeschichten zu beschränken.

1. *Jaksch-Hayemsche Anämie.* I. R. 7 Monate, Gewicht 5200 g, Länge 61 cm. Sehr blasses muskelschwaches Kind mit leidlichem Fettpolster. Schleimhäute fast weißblaß. Einzelne petechiale Hautblutungen im Gesicht, geringe Ödeme an den Unterschenkeln. Häufige Bronchitis und Bronchopneumonie in der Anamnese. Seit 8 Wochen ständiges Fieber zwischen 38 und 39° und Gewichtsstillstand. Die Milz 3—4 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel hart. Sonstige Organe o. B. Blutstatus: Hämoglobin (Sahli) 33 %, Erythrozyten 1,6 Millionen, Leukozyten 10 000, 1 % Normoblasten, Polychromasie, Poikilozytose, vereinzelte Megalozyten. Es handelt sich also sowohl nach dem allgemeinen klinischen Bild — Blässe, Ödeme, Hautblutungen, Resistenzsenkung — als auch nach dem hämatologischen Status um eine mittelschwere Anaemia pseudoleucaemica.

Die erste intraperitoneale Bluttransfusion wurde am 22. 10. 1923 aufgeführt, und zwar von 60 ccm. Die zweite am 29. 10. von 75 ccm, die dritte am 7. 11. ebenfalls von 75 ccm, die vierte

am 16. 11. von 70 ccm. Die prompte Heilwirkung der Infusionen geht aus folgenden Veränderungen des Blutbildes hervor (vgl. Kurve).

Die angeführten Werte beweisen den prompten und vollen Erfolg der Behandlung. Unter der Wirkung der Blutinfusion hob sich in etwas über 4 Wochen die Zahl der Erythrozyten von 1,6 auf 4,6 Millionen pro cmm. Das Hämoglobin stieg




—— Erythrozyten. - - - Hämoglobin (nach Sahli). ↓ Intraperitoneale Bluttransfusion.

| Datum | Erythrozyten | Hämoglobin | |
|---|---|---|---|
| 22. 10. | 1,6 | 33 | |
| | Transfus. 60 ccm | | theor. errechnete Zunahme (nach *Opitz*) 720000 Erythr.[1] |
| 22. 10. | 2,16 | 38 | |
| 23. 10. | 1,77 | 40 | |
| 29. 10. | 1,6 | 42 | |
| | Transfus. 75 ccm | | „ „ 900000 „ |
| 30. 10. | 2,2 | 48 | |
| 3. 11. | 2,75 | 60 | |
| 7. 11. | 2,46 | 55 | |
| | Transfus. 75 ccm | | „ „ 900000 „ |
| 7. 11. | 2,88 | 60 | |
| 8. 11. | 2,93 | 56 | |
| | Transfus. 70 ccm | | „ „ 850000 „ |
| 16. 11. | 3,62 | 64 | |
| 18. 11. | 3,88 | 70 | |
| 1. 12. | 4,6 | 80 | |

von 33 auf 80%. Gleichzeitig schwanden alle Zeichen der Knochenmarkreizung aus dem Blut und die Schwellung der Milz. Der Hebung der Anämie entsprach die Besserung des Allgemeinzustandes. Das vordem mißgelaunte Kind wurde munter, die Farbe seiner Haut und der Schleimhäute besserte sich mit jeder neuen Infusion, der Appetit nahm zu, so daß die

---

1) Die Berechnungen von *Opitz* und *Halbertsma* differieren um ein weniges, indem *Opitz* die Blutmenge auf den 14. und *Halbertsma* auf den 13. Teil des Körpergewichtes berechnet. Im ersten Fall entspricht eine Anreicherung des Blutes um eine Million 15 ccm, im zweiten 14 ccm Spenderblut pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers. Bei Verwendung von Zitratblut vermindert sich das erhaltene Resultat um die 10% des Zitratzusatzes.

bis dahin notwendige Sondenfütterung ausgesetzt werden konnte. Langsam sank das 8 Wochen lang bestehende Fieber im Laufe der Behandlung zur Norm, und es kam nach der langen Zeit des Gewichtsstillstandes zur stetigen Gewichtszunahme. Im ganzen also trat ein Erfolg ein, wie er nicht anders bei der intravasalen Transfusion von *Opitz* beschrieben worden ist.

Bei einem Vergleich der theoretisch errechneten Blutmenge und der jeweils bewirkten Meliorisation des Blutes fällt auf, daß nicht die gleiche Übereinstimmung zwischen beiden besteht wie in den *Opitz*schen Fällen der direkten Bluttransfusion. Die Zunahme der Erythrozyten blieb hinter der errechneten stets etwas zurück. Das mag daran liegen, daß das in die Bauchhöhle injizierte Blut langsamer in die Blutbahn Aufnahme findet als bei intravenöser Injektion. Auch ist bemerkenswert, daß die Vermehrung der Erythrozyten bei der ersten Infusion nur von kurzer Dauer war. Bereits am Tage nach der Blutzufuhr kehrte die Erythrozytenzahl wieder zum Ausgangswert zurück. Man muß daraus auf einen raschen Untergang der zunächst infundierten roten Blutkörperchen schließen. Den übrigen Infusionen jedoch schloß sich eine dauernde Steigerung der Erythrozyten und des Hämoglobins an, eine Steigerung, die sich nach der letzten Infusion spontan fortsetzte. Offenbar war zu dieser Zeit die selbständige Funktion des kindlichen hämatopoetischen Systems wiederhergestellt.

Schwieriger ist die Entscheidung über den Erfolg der intraperitonealen Infusion bei *Intoxikationen* und *Atrophien*. Obwohl uns hier schon eine größere Erfahrung zu Gebote steht, fällt es schwer, eine jeweilige Besserung im Krankheitszustand ausschließlich auf eine Einwirkung der Blutzufuhr zurückzuführen; denn der schwere Zustand der Patienten erfordert neben der Bluttransfusion die Anwendung des ganzen übrigen therapeutischen Rüstzeuges, namentlich in bezug auf die Diätetik. Wenn man von einem Erfolg in diesen Fällen sprechen will, so ist man mehr auf den klinischen Eindruck als auf exakte Zahlen angewiesen. Der klinische Eindruck geht dahin, daß die intraperitoneale Infusion ein wirksames Hilfsmittel bei der Bekämpfung der Exsikkose in toxischen Zuständen und bei der Vermeidung des Kollapses bei Atrophien ist. Eine Panazee wird niemand von ihr erwarten, und in schwersten Fällen ist der Tod auch durch diese Behandlungsweise nicht abzuwenden.

Als Beispiel eines günstigen Effektes der Bluttransfusion sei ein Fall schwerer alimentärer Intoxikation angeführt.

3 Wochen alter Säugling, Gewicht 3000 g, nach einer 3 Tage bestehenden akuten Dyspepsie, tritt bei einer Ernährung mit 2/3 Milch und 8% Zucker ein plötzlicher Gewichtssturz von 400 g und eine schwere Intoxikation ein. Temperaturerhöhung nur gering (37,6), außerordentlich starker Wasserverlust, die Haut läßt sich in hohen Falten abheben, die lange persistieren. Graues Kolorit, toxische Atmung, schwerster Verfall. Gleichzeitig mit der Hungerpause intraperitoneale Infusion von 60 ccm Blut; das ist ungefähr 1/3 des Gesamtblutvolumens. Dann Ernährung mit kleinen Mengen zentrifugierter Frauenmilch. Sistieren des Gewichtsverlustes, Besserung der Exsikkose und Entgiftung. Ungestörte Rekonvaleszenz.

Die Superposition des Spenderblutes ist bei der Eindickung des Blutes intoxizierter Kinder nicht ebenso eindeutig nachzuweisen wie bei der Anämie. Je nach dem Grade der Eindickung scheint es einmal zur Vermehrung, ein andermal zur Verminderung der roten Blutkörperchen nach der Infusion zu kommen; das dürfte wohl davon abhängen, ob durch die Bluttransfusion im einzelnen Falle die Eindickung des Blutes vermindert wird oder nicht. Einige Male beobachteten wir nach der Überpflanzung größerer Blutmengen (über 1 Million pro cmm) eine Verminderung der bis dahin erhöhten Erythrozytenzahl, die wahrscheinlich mit einem Rückgang der Bluteindickung in Zusammenhang zu bringen ist. In anderen Fällen, in denen die Exsikkose und die Bluteindickung weniger hochgradig war, entsprach die Vermehrung der roten Blutkörperchen der berechneten Blutmenge. Hier werden weitere Untersuchungen notwendig sein.

In dem vorliegenden Falle stieg die Zahl der Erythrozyten von 4 420 000 auf 6 200 000 nach der Infusion, bei einer theoretisch errechneten Überpflanzung von 1 500 000 pro cmm, also entsprechend der zugeführten Blutmenge.

Demgegenüber sei eine Senkung nach der Infusion, wie sie bei einem anderen Patienten mit Intoxikation eintrat, mitgeteilt: vor der Infusion 6,17 Mill., nach der Infusion 4,48 und 4,70 Mill. (bei Zuführung von 1 Million pro cmm).

Fassen wir unsere Erfahrungen zusammen, so möchten wir die intraperitoneale Bluttransfusion als einfache Methode der Blutüberpflanzung für alle jene Fälle empfehlen, in denen die intravasale Infusion schwierig oder unmöglich ist. Im Erfolg scheint ein Unterschied zwischen den beiden Wegen der Bluttransfusion nicht zu bestehen; jedoch sind zum endgültigen Urteil noch weitere Beobachtungen notwendig.

XV.

(Aus der chirurgischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Chefarzt: Privatdozent Dr. *Monnier*].)

# Zur Frage der funktionellen und anatomischen Spätresultate der Gaumenspaltenoperation.

Von

Dr. E. MONNIER.

In einer früheren Arbeit [1]) habe ich an Hand von 90 Fällen von Gaumenspaltenoperationen, die ich im Kinderspital Zürich ausgeführt hatte, die unmittelbaren Resultate der Operation mitgeteilt und aus den damaligen Ergebnissen folgende Schlüsse gezogen:

1. Die Mehrzahl der guten anatomischen Resultate werden erzielt, wenn man die Gaumenspaltenträger im zweiten Jahre operiert.
2. Die Operation in den ersten Lebensmonaten ist nicht ungefährlich und jedenfalls nicht absolut erforderlich; demgegenüber bietet die Operation im zweiten Jahre weit weniger Gefahren und hat den Vorteil, daß die technischen Schwierigkeiten in diesem Alter viel leichter überwunden werden können.

Seit dem Abschluß jener Arbeit habe ich unter den gleichen Gesichtspunkten eine weitere Serie von 25 Patienten ohne einen einzigen Todesfall operiert, so daß ich über ein Material von 115 Fällen verfüge. Wie die früheren Fälle, so wurden auch die neuen nach der Methode von *Langenbeck-Baizeau* operiert, und zwar die große Mehrzahl einzeitig; nur bei einigen, besonders schwierigen Spalten wurde das zweizeitige Verfahren in Anwendung gebracht. Ohne an dieser Stelle auf die Methodik der Operation eintreten zu wollen, mag erwähnt sein,

---

[1]) *Monnier*, Über Gaumenspaltenoperationen. Schw. Med. Wschr. 1921. Nr. 42.

daß wir uns bei den letzten Operationen einige Neuerungen der Technik zunutze gemacht haben, wie z. B. das Absaugen des Blutes während der Operation durch eine Wasserstrahlpumpe und die Einführung der Plattennahttechnik nach *Brophy*.

Nachdem ich mich in meiner früheren Arbeit mit den unmittelbaren Erfolgen der Operation, insbesondere mit den anatomischen Verhältnissen beschäftigt hatte, soll der Zweck dieser Arbeit sein, einige Aufklärung zu schaffen über die Spätresultate unserer Gaumenoperationen, ganz besonders in bezug auf die Funktion. Eine Nachuntersuchung des Materials in dieser Hinsicht erschien mir deswegen zweckmäßig, weil sich solche Bearbeitungen nur recht spärlich in der neueren Literatur finden. Hauptsächlich fehlen uns größere Untersuchungsreihen über die Erfolge der Operation in den ersten zwei Lebensjahren, weil die Zahl der in diesem Alter Operierten in den älteren, ausgezeichneten Publikationen von *Kappeler*, *Ehrmann*, *Sultan* und *Ranzy* eine sehr geringe ist. Und dieser Mangel macht sich um so mehr geltend, als die Frühoperation in den letzten Jahren immer mehr empfohlen und ausgeführt wird, ohne daß die Autoren darüber einig sind, ob die Zurückverlegung der Operation in die ersten Lebensjahre auch wirklich die erhoffte Verbesserung der Prognose bringe. Von diesem Gesichtspunkte aus schien es mir sehr wünschenswert, auch mein Material einer gründlichen Revision zu unterziehen, um dadurch der immer noch umstrittenen Frage des günstigsten Operationszeitpunktes etwas näher zu kommen. Um ein möglichst genaues Bild der Späterfolge zu bekommen, habe ich alle erreichbaren Patienten selbst untersucht, sowohl auf die anatomischen Verhältnisse der Kiefer an Hand von Abdrücken, als auch in bezug auf die Sprache. Eine gewisse Anzahl von Untersuchungen habe ich zusammen mit Herrn Prof. *Stoppany*, dem Direktor der zahnärztlichen Schule, vorgenommen, dem ich auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank für seine wertvolle Hilfe aussprechen möchte.

Von 115 Operierten konnte ich 65 persönlich untersuchen. 28 Patienten erteilten mir schriftliche Auskunft auf einem detaillierten Fragebogen, der alle uns interessierenden Punkte enthielt. Von 22 Patienten erhielten wir keine Auskunft. Drei davon sind kurz nach der Operation, zwei weitere an interkurrenten Krankheiten später gestorben. Bei den übrigen war die Operation so kurz vorher ausgeführt worden, daß ich verzichtete, einen Fragebogen zu schicken.

Wenn auch meine Nachuntersuchungen nicht ganz lückenlos sind, so erlauben ihre Ergebnisse doch einen ziemlich wahrheitsgetreuen Einblick in die wichtigen Fragen. Selbstverständlich muß ich mich im Rahmen dieser Arbeit auf die allgemeinen Gesichtspunkte beschränken, da es viel zu weit führen würde, alle die kleinen Eigentümlichkeiten eines jeden Falles besonders zu berücksichtigen. Aus dem gleichen Grunde und namentlich aus Raumrücksichten bin ich gezwungen, auf die Wiedergabe der Krankengeschichten und der speziellen Resultate der Nachuntersuchungen zu verzichten.

Bevor wir zu unserem eigentlichen Thema, den Spätresultaten, übergehen, sei noch ein kurzer Ausblick gestattet auf die Lebenstüchtigkeit der Gaumenspaltenträger im allgemeinen: In den früheren Arbeiten wird immer wieder betont, daß die Kinder, die mit Gaumenspalten zur Welt kommen, quoad vitam eine sehr schlechte Prognose haben, und daß ein sehr großer Teil dieser Kinder nicht über das Säuglingsalter hinauskommt. So berechnen *Simon* und *Rouge*, aber auch *Karger* in einer vor einigen Jahren erschienenen Arbeit, die Mortalität dieser Kinder in den ersten zwei Lebensjahren auf 30%. Hauptsächlich sollen sie interkurrenten Lungen- und Darmaffektionen zum Opfer fallen. *Rouge* erzählt, daß er im Jahre 1870 in Lausanne nur eine einzige Patientin mit Gaumenspalte gekannt habe, und zieht daraus den Schluß, daß die in einer Stadt von 20000 Einwohnern sicher zahlreich vorkommenden Spaltenträger schon in den ersten Lebensjahren gestorben sein mußten. In unserer Gegend scheinen die Verhältnisse wesentlich besser zu sein, kann ich mich doch nicht erinnern, daß eines der Kinder, die mir gewöhnlich kurz nach der Geburt zur Untersuchung gebracht wurden, später wegen Todes nicht zur Operation gekommen wäre. Wir haben also mit dieser Gefahr der Spaltenträger nicht besonders zu rechnen, und ich führe mit Rücksicht auf diese Tatsache, die wohl mit der besseren Säuglingsfürsorge zusammenhängt, die Frühoperation nicht aus vitaler Indikation aus, wie sie *Wolff* und *Kappeler* befürworteten; es sind, wie wir sehen werden, vielmehr andere Gründe, die mich bewegen, so rasch als möglich normale anatomische Verhältnisse zu schaffen.

Was das Fortkommen der Spaltenträger im späteren Leben betrifft, so hängt dies in erster Linie ab von der Entwicklung der Sprache, und da die anatomischen Verhältnisse für diese eine ausschlaggebende Rolle spielen, ist es vollkommen begrün-

det, daß man die Prognose danach einzuschätzen trachtet. Dabei darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß auch noch andere Faktoren für den Erfolg der Operation entscheidend werden können; so neben chronischen Katarrhen ganz besonders schlechtes Gehör und mangelhafte Intelligenz. Wie meine Zusammenstellung ergibt, sind derartige Störungen gar nicht so selten mit den Gaumenspalten vergesellschaftet. Ich fand unter meinen Patienten 10 Fälle, bei denen eine Störung der geistigen Entwicklung von der leichten Debilität bis zur schweren Idiotie vorhanden war; 11 Patienten zeigten wechselnden Grad von Schwerhörigkeit, wovon einer vollständige Taubheit und endlich 8 Neigung zu hartnäckigen katarrhalischen Entzündungen der oberen Luftwege.

Nach diesen kurzen Erwägungen über die Prognose im allgemeinen, kehren wir zu unserem Hauptthema zurück und beschäftigen uns vorerst mit den

***anatomischen Spätresultaten.***

Es ist selbstverständlich, daß die Qualität der Sprache nach der Operation in hohem Maße von den neugeschaffenen, anatomischen Verhältnissen abhängt. Je besser es uns gelingt, dieselben normal zu gestalten, desto günstiger wird in der Regel auch die Aussicht auf eine gute Funktion sein. Leider ist eine vollständige Restitution nicht immer möglich, teils, weil die Spaltverhältnisse zu kompliziert sind, teils, weil die Operation nicht in vollkommener Weise gelingt oder, wo sie vorerst vollkommen gelungen scheint, der Erfolg später dadurch beeinträchtigt wird, daß bei intakter Naht eine starke, narbige Zusammenziehung der Weichteile sich einstellt. Dieselbe bedingt eine unregelmäßige, derbe, wulstige Beschaffenheit des Gaumendaches und, was noch schlimmer ist, eine Verkürzung und eine Spannung des weichen Gaumens. Die Beweglichkeit desselben wir dadurch vielfach beeinträchtigt, auch wenn man sich bei der Operation sorgfältig gehütet hat, den Muskelapparat des Velum nicht zu schädigen. Infolge dieser Verkürzung und Spannung vermag der weiche Gaumen den Nasenrachenraum bei der Phonation nicht mehr vollständig zu schließen, und es resultiert notwendigerweise eine näselnde Sprache. Bei der Nachuntersuchung meiner Patienten fiel mir auf, daß diese Weichteilschrumpfung hauptsächlich in denjenigen Fällen in Erscheinung trat, wo die Heilung der Naht nicht primär erfolgte. Etwa aufgetretene Lücken und partielle Dehiszenzen konnten sich allerdings in einzelnen Fällen spontan schließen

oder durch sekundäre Operation zur Vernarbung gebracht werden, aber stets geschah dieselbe auf Kosten der Länge und der Beweglichkeit des weichen Gaumens. Es sind zahlreiche Verfahren erdacht worden, um die narbige Retraktion zu verhindern oder zu kompensieren, ohne daß die Resultate bis jetzt ganz befriedigend wären.

Eine weitere unangenehme Spätfolge der Operation ist die mangelhafte Entwicklung des Oberkiefers, die zu einer abnormen Kürze und Schmalheit desselben und infolgedessen zu einer Inkongruenz der Zahnreihen resp. der Kauflächen führt. *Lexer* sieht in dieser Verengung der Alveolarbögen einen Hauptnachteil der Frühoperation. Er nimmt an, daß sich infolge der Schrumpfung der Weichteilperiostlappen die weichen Knochen der Frühoperierten nicht nach der Breite entwickeln können und deshalb im Wachstum zurückbleiben. In meinen Fällen konnte ich diese unangenehme Komplikation glücklicherweise nur sechsmal nachweisen, und zwar entfielen 3 Fälle auf die 38 *vor* und ebenso viele auf die 55 *nach* dem zweiten Jahre Operierten. Es ist also, soweit das kleine Material ein Urteil erlaubt, nicht möglich gewesen, dieser Komplikation dadurch zu entgehen, daß man die Operation aufgeschoben hat.

Was endlich die Beschaffenheit des künstlich geschlossenen Gaumens selbst betrifft, so konnte ich folgendes feststellen:

Von den 93 Nachuntersuchten zeigten 74 Patienten einen ordentlich gebildeten, vollständig geschlossenen, in 14 Fällen auffallend steilen, harten Gaumen. Die übrigen 19 Nachuntersuchten wiesen alle einen gewissen Defekt im Gaumendach auf, der bei den meisten Patienten in einer kleinen, stecknadelkopf- bis erbsengroßen Lücke in der Narbe bestand. Der weiche Gaumen erwies sich 22 mal normal entwickelt, 57 mal zu kurz oder gespannt und 14 mal gespalten.

Im Hinblick auf die Uneinigkeit der Autoren über den günstigsten Zeitpunkt der Operation drängt sich auch bei der Betrachtung dieser Ergebnisse die Frage auf, ob nicht vielleicht eine Differenz besteht zwischen den Resultaten der Früh- und Spätoperierten. In der nachstehenden Tabelle sind die Befunde für den wichtigeren Teil, den weichen Gaumen, in diesem Sinne zusammengestellt.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Von 56 Pat., | die von | 0—4 | Jahren | operiert | wurden, | zeigten | 12 = 21,4 % normales Velum |
| „ 37 | „ „ | „ 4—15 | „ | „ | „ | „ | 10 = 27 % „ „ |
| Von 56 | „ „ | „ 0—4 | „ | „ | „ | „ | 35 = 62,5 % zu kurzes Velum |
| „ 37 | „ „ | „ 4—15 | „ | „ | „ | „ | 22 = 59,4 % „ „ „ |

Wie der Vergleich der einzelnen Werte zeigt, kommt dem Zeitpunkt, in dem die Operation vorgenommen wurde, kein wesentlicher Einfluß auf das anatomische Resultat zu. Wider Erwarten ergibt sich sogar eine Schlechterstellung der in den vier ersten Jahren Operierten. Um aber keinen Trugschluß aus diesen Zahlen zu ziehen, ist es notwendig, auch die Natur und die Schwere der Spalten der in jeder Gruppe eingereihten Fälle zu berücksichtigen; denn es liegt auf der Hand, daß das Schlußresultat um so ungünstiger sein muß, je breiter und größer die Spalte ist. Um diesem Moment gerecht zu werden, habe ich die Spalten nach dem Grad ihrer Ausdehnung in drei Gruppen eingeteilt, nämlich 1. *totale*, d. h. Spalten, die nicht nur den ganzen Gaumen, sondern auch den Alveolarfortsatz durchschneiden; 2. *subtotale*, d. h. Spalten, die am Alveolarfortsatz haltmachen, und 3. *partielle*, d. h. Spalten, die nur den weichen Gaumen betreffen. Unter Berücksichtigung dieser Einteilung entfallen auf die beiden Altersklassen:

| | 0—4 Jahre | 4—15 Jahre |
|---|---|---|
| Totale Spalten . . . . . . | 30 (53,5 %) | 17 (46 %) |
| Subtotale „ . . . . . . | 16 (28,6 %) | 14 (38 %) |
| Partielle „ . . . . . . | 10 (17,9 %) | 6 (16 %) |

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß die totalen Spalten in der ersten, die subtotalen in der zweiten Altersklasse vorwiegen, während sich die partiellen ungefähr das Gleichgewicht halten.

Vergleicht man diese Resultate mit der früheren Tabelle, so erklärt uns das Vorwiegen der totalen Spalten in der ersten Altersklasse, warum die Ergebnisse hier gegen Erwarten ungünstiger sind als bei den später Operierten; dagegen kann uns der Vergleich nur bestärken in der bereits gezogenen Schlußfolgerung, daß die Operation vor dem vierten Altersjahre keine besseren Aussichten auf gute anatomische Verhältnisse verspricht.

Es würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen, wenn ich auch auf die feinen anatomischen Eigentümlichkeiten eingehen wollte, die hauptsächlich den Spezialisten interessieren. Namentlich müßte ich auf die Zahnanomalien näher eingehen, welche von Fall zu Fall verschieden sind und das besondere Interesse des Zahnarztes beanspruchen. Ebenso muß ich davon absehen, die komplizierten Verhältnisse der Gaumenmuskulatur im einzelnen zu besprechen.

Wir kommen zum wichtigsten Abschnitt unserer Untersuchung, zu den

**funktionellen Spätresultaten.**

Das ausschlaggebende Kriterium für das funktionelle Resultat der Gaumenspaltenoperation ist die Sprache. Auf ihre Ermöglichung bzw. Verbesserung ist unser Augenmerk von Anfang an gerichtet, und ihre Entwicklung entscheidet im Grunde genommen über Erfolg und Mißerfolg der Operation. Das Resumé unserer diesbezüglichen Untersuchungen ist in der Tabelle A zusammengestellt, die auch zeigt, in welcher Weise ich die Resultate nach der Qualität der Sprache abgestuft habe. Im Bestreben, möglichst objektiv zu sein, habe ich die vielfach gebrauchten Bezeichnungen: „Sprache gebessert", „besser als vor der Operation" und ähnliche vermieden und sie durch Adjektive zu ersetzen gesucht, die keinen Vergleich enthalten. Es schien mir das bei unserem Material besonders notwendig, da fast die Hälfte der Patienten in dem Alter zur Operation kam, wo auch ein normales Kind noch nicht ordentlich spricht.

Es ist klar, daß sich bei der Betrachtung der funktionellen Resultate noch mehr als bei den anatomischen die Frage aufdrängt, ob die Früh- oder die Spätoperation die besseren Aussichten verspricht. Aus diesem Grunde sind die Resultate für drei verschiedene Altersklassen getrennt in der Tabelle zusammengestellt.

Tabelle A.

*Übersicht der Resultate bezüglich der Sprache.*

| Operiert | Im 1. und 2. Jahre | Im 2. und 3. Jahre | Im 4. bis 15. Jahre | Zusammen |
|---|---|---|---|---|
| Gute Sprache ohne nasalen Beiklang. | 9 (24 %) | 2 (11 %) | 11 (30 %) | 22 Fälle |
| Gute Sprache mit: | | | | |
| wenig nasalem Beiklang | 13 (33 %) | 8 (44,5 %) | 13 (35 %) | 34 „ |
| stark nasalem Beiklang | 4 (10,5 %) | 3 (17 %) | 8 (21 %) | 15 „ |
| Undeutliche Sprache mit: | | | | |
| wenig nasalem Beiklang | 1 (2,5 %) | 1 (5,5 %) | | 2 „ |
| stark nasalem Beiklang | 3 (8 %) | 3 (17 %) | 4 (10,4 %) | 10 „ |
| Sprechen noch nicht | 8 (21 %) | 1 (5,5 %) | 1 (2,6 %) | 10 „ |

Was in erster Linie aus dieser Tabelle hervorgeht, ist die Bestätigung der alten Erfahrung, daß nur etwa ein Viertel der Operierten eine wirklich gute, verständliche, nicht näselnde

Sprache erzielen. Von den übrigen drei Vierteln zeigen — nach Abzug der 10 Patienten, die überhaupt noch nicht sprechen — ungefähr gleich viele eine recht verständliche, aber leicht näselnde bzw. eine mehr oder weniger undeutliche, stark näselnde Sprache. In bezug auf die Altersklassen, von denen wir die zweite als Übergangsklasse unberücksichtigt gelassen haben, zeigt es sich, daß eine gut verständliche, aber leicht näselnde Sprache ungefähr im gleichen Prozentsatz bei den Früh- wie bei den Spätoperierten erzielt worden ist (35 bzw. 33%). Ein größerer Unterschied macht sich dagegen bemerkbar bei den Patienten mit deutlicher Sprache und starkem Näseln. In dieser Gruppe sehen wir die Spätoperierten gerade doppelt so häufig vertreten wie die Frühoperierten (21 : 10,5%). Dieser Unterschied läßt sich wohl am ehesten darauf zurückführen, daß die Kinder, die erst spät zur Operation kamen, ihre Lautbildung bereits derart auf die pathologischen Verhältnisse des Gaumens eingestellt hatten, daß sie bis zur Zeit der Untersuchung nicht imstande waren, ihre Sprache den neuen Verhältnissen anzupassen.

Um beurteilen zu können, in welchem Maße das funktionelle Schlußresultat von der Schwere der Spalte vor der Operation abhängt, habe ich in der nachstehenden Tabelle B die Sprachbefunde nach der Ausdehnung des Gaumendefektes angeordnet.

Tabelle B.

*Sprachresultate nach der Form der Spalte.*

| Sprache | Gut | Gut, leicht näselnd | Deutlich, stark näselnd | Undeutlich, näselnd | | Sprechen noch nicht | Summe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | leicht | stark | | |
| Totale Spalten . . | 7 | 20 | 7 | 1 | 7 | 5 | 47 |
| Subtotale Spalten . | 8 | 11 | 6 | | 3 | 2 | 30 |
| Spalten des weichen Gaumens . . . . | 7 | 3 | 2 | | 1 | 3 | 16 |
| | 22 | 34 | 15 | 1 | 11 | 10 | 93 |

Wie zu erwarten war, geben die Spalten eine um so bessere Prognose für die Sprache, je kleiner sie sind. Eine gute Sprache wurde bei totaler Spalte von 15%, bei subtotaler von 26% und bei partieller von 44% erzielt. Umgekehrt verhält es sich mit der undeutlichen Sprache, an der die totalen Spalten mit 17%, die subtotalen mit 10% und die partiellen mit bloß 6% beteiligt sind.

Wir geben uns aber mit diesem Resultat nicht zufrieden, sondern legen uns vielmehr die Frage vor, ob nicht bestimmte anatomische Eigentümlichkeiten unter den Spätfolgen der Operation zu eruieren sind, die einen besonders ungünstigen Einfluß auf die Entwicklung auszuüben vermögen. Zu diesem Zwecke habe ich die Beziehungen zwischen der Qualität der Sprache und den anatomischen Heilungsresultaten tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle C.

*Beziehungen zwischen der Qualität der Sprache und der anatomischen Heilung.*

| | Zahl | Operiert im 1. und 2. Jahre | | | | | Operiert im 3. bis 4. Jahre | | | | | Operiert zwischen 4 bis 15 Jahren | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Harter Gaumen | | Weicher Gaumen | | | Harter Gaumen | | Weicher Gaumen | | | Harter Gaumen | | Weicher Gaumen | | |
| | | normal | defekt | normal | kurz | gespalten | normal | defekt | normal | kurz | gespalten | normal | defekt | normal | kurz | gespalten |
| Gute Sprache ohne Näseln. . . . . . | 22 | 7 | 2 | 3 | 4 | 2 | 2 | | | 1 | 1 | 10 | 1 | 3 | 7 | 1 |
| Gute Sprache mit: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| leichtem Näseln . | 34 | 10 | 3 | | 12 | 1 | 6 | 2 | 4 | 3 | 1 | 10 | 3 | 4 | 6 | 3 |
| starkem " . | 15 | 2 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 1 | | 3 | | 7 | 1 | 2 | 6 | |
| Undeutliche Sprache mit: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| leichtem Näseln . | 2 | 1 | | | 1 | | 1 | | | 1 | | | | | | |
| starkem " . | 10 | 3 | | | 3 | | 2 | 1 | | 1 | 2 | 2 | 2 | | 3 | 1 |
| Sprechen noch nicht | 10 | 7 | 1 | 4 | 4 | | 1 | | 1 | | | 1 | | 1 | | |
| Summe . . . | 93 | 30 | 8 | 7 | 26 | 5 | 14 | 4 | 5 | 9 | 4 | 30 | 7 | 10 | 22 | 5 |

Aus den Ergebnissen dieser Zusammenstellung möchte ich nur kurz noch zwei Punkte hervorheben: Einmal zeigt die Tabelle, daß kleine Defekte besonders des harten, aber auch des weichen Gaumens unter Umständen ohne nachteiligen Einfluß auf die Sprache bleiben können, und andererseits geht aus ihr hervor, daß von all den Frühoperierten mit näselnder Sprache kein einziger ein normales Velum zeigte. Dagegen war das Gaumensegel bei den zwischen 4 und 15 Jahren Operierten, deren Sprache einen nasalen Charakter trug, 6 mal normal und 19 mal gespalten oder zu kurz. Aus diesem Befund möchte ich schließen, daß das kurze und gespannte Velum eine Hauptursache der näselnden Sprache darstellt, daß aber die Sprache

bei den älteren Patienten trotz guter Beschaffenheit des Velum mangelhaft sein kann.

Soweit wir bis jetzt gesehen haben, läßt sich das funktionelle Resultat meiner Nachuntersuchungen ungefähr folgendermaßen zusammenfassen:

1. Eine korrekte Sprache wurde bei zirka einem Viertel der Fälle erzielt, und zwar ungefähr gleich häufig bei den Früh- wie bei den Spätoperierten.
2. Eine leicht näselnde Sprache wurde ebenfalls in ziemlich gleicher Häufigkeit bei Früh- und Spätoperierten gefunden.
3. Das starke Näseln kam häufiger bei den Spätoperierten vor.

Die häufigste Sprachstörung, die wir nach Gaumenspaltoperationen beobachteten, ist durch den mehr oder weniger ausgesprochenen, nasalen Beiklang bedingt. Die Erfahrung lehrt, daß die Operation nur in einem relativ kleinen Prozentsatz der Fälle imstande ist, diese lästige Begleiterscheinung der Gaumenspalten zu beseitigen. Aus meiner Statistik geht zweifellos hervor, daß die Frühoperation allein nicht genügt, wie *Drachter* u. a. es behaupten, um ein normal funktionierendes Velum und alle die, für ein nicht näselndes Sprechen erforderlichen anatomischen Bedingungen zu schaffen. Man darf nicht vergessen, daß neben der Kürze des Velum noch verschiedene anatomische Momente das Näseln mitbedingen; so z. B. die ungenügende Entwicklung der Nasenhöhle, die oft angetroffene abnorme Stellung des Vomer und die kümmerliche Ausbildung wichtiger Pharynxmuskeln, insbesondere des Palatopharyngeus. Wenn man ferner berücksichtigt, daß sehr oft ein fehlerhafter Zustand der Lippen, der Kiefer und der Zähne angetroffen wird, so versteht man, daß der bestberechnete und sorgfältigst ausgeführte, operative Eingriff nur selten alle diese Gefahren zu umgehen vermag.

Meine Nachuntersuchungen haben mich insofern frappiert, als sich die Erwartungen, die ich an die frühzeitig ausgeführte Operation geknüpft hatte, nicht vollauf erfüllt haben; insbesondere sind die funktionellen Resultate nicht wesentlich besser ausgefallen als bei den später Operierten. Es scheint mir deswegen zwecklos, die Altersgrenze für die Vornahme der Operation derart herabzusetzen, daß man Gefahr läuft, mit der Widerstandsfähigkeit der kleinen Patienten in Konflikt zu

kommen. Ich bin aber der Ansicht, daß die Spalte aus anderen Gründen womöglich vor dem dritten Jahre geschlossen werden sollte. Unsere Erfahrungen haben gezeigt, daß die Operation im zweiten und dritten Jahre ungefährlich ist und daß sie sich technisch eher leichter gestaltet als in späteren Jahren. Gewisse Akte, wie z. B. die Ablösung der Periostschleimhautlappen, lassen sich entschieden viel leichter und mit geringerem Blutverlust ausführen als bei älteren Kindern. Überdies ist es, wie meine Nachuntersuchungen gezeigt haben, auch vorteilhafter, die Mißbildung in einem Alter zu beseitigen, in dem die Kinder noch keine, durch das Bestehen der Spalte bedingten, schlechten Sprachgewohnheiten angenommen haben.

Unsere Operationstechnik muß, nach den gemachten Erfahrungen, darnach trachten, die narbige Schrumpfung der Schleimhautperiostlappen auf ein Minimum zu reduzieren. Dieses Postulat kann zum Teil dadurch erfüllt werden, daß man die Ablösung der Lappen auf das streng Notwendige beschränkt; es ist eine Sache der Erfahrung in dieser Beziehung nicht zu viel und nicht zu wenig zu tun. Ich habe früher darauf hingewiesen, daß es ab und zu gelingt, namentlich bei kleinen Kindern, die Seitenschnitte, die zur Entspannung angelegt werden, durch den heruntergeholten Fettkörper der Wange (Boule graisseuse, Bichat) auszufüllen und dadurch eine natürliche Tamponade zu erzielen. Ob dieses Vorgehen zur Nachahmung empfohlen werden kann, wird erst größere Erfahrung lehren.

Wir haben gesehen, daß die Operation der Gaumenspalte nur in etwa einem Viertel der Fälle eine gute Sprache zu schaffen imstande ist; bei den anderen drei Vierteln ist das Resultat der Operation ein weniger vollkommenes. Für diese Fälle nun besitzen wir glücklicherweise zwei andere, wichtige Hilfsmittel, um das Resultat doch noch zu einem befriedigenden zu gestalten, nämlich die ***Prothesebehandlung*** durch den Zahnarzt und den ***Sprachunterricht.*** Leider stößt diese Therapie in vielen Fällen auf große, hauptsächlich finanzielle Schwierigkeiten, die sich nur sehr schwer überwinden lassen. Ich habe mich bemüht, alle Patienten, die mit fehlerhafter Sprache zur Nachuntersuchung kamen, dem Zahnarzt und durch ihn dem Spezialsprachlehrer zuzuführen. Bis jetzt ist mir dies bloß elfmal gelungen, und zwar sehr häufig aus dem genannten Grund, in den anderen Fällen aber deshalb, weil die Kinder noch zu klein waren, um einen Obturator zu tragen. Der Obturator, wie

er zu diesem Zwecke von Herrn Prof. *Stoppany* an der hiesigen zahnärztlichen Klinik konstruiert wird, bezweckt einen Verschluß des Nasenrachenraumes bei der Phonation und ist so erdacht, daß er die Bewegungen des weichen Gaumens nicht hindert, sondern im Gegenteil die Muskeln des Pharynx: den Constrictor pharyngis und namentlich den Palatopharyngeus zu erhöhter Tätigkeit veranlaßt und diese durch die zunehmende Übung öfter zu ganz bedeutender Entwicklung bringt. Wird Hand in Hand mit der Anwendung eines solchen Obturators die Sprache durch einen ganz speziellen Unterricht fleißig geübt und ausgebaut, so sieht man oft eine derartige Entwicklung der Muskulatur, daß immer kleinere Klöße des Obturators hinreichen, um den fehlenden Verschluß zu ersetzen. Ja, es kommt nicht selten vor, daß nach Jahr und Tag die Prothese vollständig weggelassen werden kann.

Zusammenfassend möchte ich als Ergebnis meiner Arbeit noch einmal hervorheben, daß wir heute in der Lage sind, durch die operative Behandlung und, wo diese allein das gewünschte Resultat nicht zeitigt, durch die Verbindung mit der Prothesen- und Sprachübungstherapie den größten Teil der Spaltenträger zu normaler Funktion zu bringen, hauptsächlich dann, wenn die Operation in der günstigsten Zeit, das heißt im zweiten oder dritten Altersjahre vorgenommen wird.

XVI.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik [Direktor: Prof. *E. Feer*] und aus dem Pathologischen Institut [Direktor: Prof. *E. Hedinger*] in Zürich.)

# Diffuse Osteosklerose im Kindesalter.

Von

Dr. GERTRUD NADOLNY,
Assistentin der Kinderklinik.

Seit *Albers-Schönberg* im Jahre 1904 im ärztlichen Verein zu Hamburg den ersten Fall eines Marmorskelettes vorstellte, ist man auf dieses Krankheitsbild aufmerksam geworden, und es sind von verschiedenen Seiten ähnliche Beobachtungen mitgeteilt worden. Sie alle beschäftigen sich auch mit der Frage nach der Ätiologie dieser merkwürdigen Erkrankung, ohne jedoch eine befriedigende Antwort darauf zu finden.

Als sekundäre Begleiterscheinung war die diffuse Osteosklerose schon längere Zeit bekannt. Sehen wir ab von den lokalen reaktiven Osteosklerosen, wie sie durch chronisch entzündliche Reize: bei Osteomyelitis, in der Nachbarschaft von Knochenabszessen, im Anschluß an Ulcera cruris oder chronische Gelenkeiterungen, zum Teil auch bei Phosphorvergiftungen und bei der osteoplastischen Karzinose entstehen, so sind allgemeinsklerotische Prozesse beschrieben worden bei Leukämien und Pseudoleukämien. Den ersten Fall publizierte *Heuck* im Jahre 1879. Es handelte sich um eine myelogene Leukämie mit einer ausgedehnten Knochensklerose, die aber *Heuck* als zufälligen Befund auffaßte. Ein Jahr später kam *Neumann* auf *Heucks* Fall zurück und vertrat die Ansicht, daß hier die Osteosklerose eine Folgeerscheinung des leukämischen Prozesses sein müsse: „ein bis dahin noch nicht bekanntes, spätes Stadium eines ursprünglich hyperplastischen Vorgangs im Knochenmark“.

Über die Kombination: myelogene Leukämie und Osteosklerose berichten ferner *Schmorl, Schwarz, Nauwerk* und

*Moritz*, *Webb* und *Askanazy*. Ob der Fall von *Jaksch*, der eine zur Knochenverdickung führende Periostitis, kombiniert mit myelogener Leukämie, beschreibt, ebenfalls in dieses Gebiet gehört, erscheint fraglich.

Das Zusammentreffen von lymphatischer Leukämie und Osteosklerose wurde erst einmal, und zwar von *Aßmann* beobachtet, dasjenige einer myeloischen Pseudoleukämie und Knochensklerose beschrieben von *Hammer* und von *v. Baumgarten*.

Der Fall von *Goodall*, der eine Myelozytenleukämie, kombiniert mit Osteosklerose, beschrieb, ist deshalb besonders bemerkenswert, weil er ein Mädchen von 10 Wochen betrifft und myelogene Leukämien im Kindesalter zu den großen Seltenheiten gehören.

Die Frage, ob die Knochensklerose myelogener Natur sei, oder ob sie auf einer leukämischen oder pseudoleukämischen, in fibröse Umwandlung ausgehenden Erkrankung des Markes beruhe, beantwortet *M. B. Schmidt* für einen von ihm sezierten Fall negativ. Neben der Sklerosierung aller Knochen fand er bei dem 30 Stunden alten Kind eine beträchtliche Vergrößerung der Hypophyse, leichte Vergrößerung von Thyreoidea und Thymus und eine ungewöhnlich starke Entwicklung der Arterienverzweigungen im Innern der Knochen. Das Knochenmark zeigte überall normale Struktur, das Blut wurde im Leben nicht untersucht. Deshalb denkt er an einen inneren Zusammenhang von Hypophysenvergrößerung, Hyperplasie der Knochenarterien und Osteosklerose, ein Komplex, wie er ähnlich auch bei der Akromegalie auftritt.

Einen ähnlichen Fall, der ebenfalls ein Neugeborenes betrifft, und bei dem auch die Alteration der Markelemente fehlt, publizierte *Aßmann*. Auch hier findet sich neben der Osteosklerose eine geringe Hyperplasie der Thyreoidea und der Thymus und ein geringer Milztumor. Das Leichenblut zeigte im ganzen einen normalen Befund, unter den Erythrozyten waren viel Normoblasten; es fanden sich wenig Lymphozyten. Die Leukozyten schienen nicht vermehrt. Darunter waren mehr mononukleäre als polynukleäre Formen. Trotz des Fehlens von pathologischen Knochenmarksveränderungen glaubt *Aßmann* aus den stellenweise sich findenden Bindegewebsbildungen vielleicht auf eine intrauterin abgelaufene Knochenmarksschädigung schließen zu dürfen, die eine sekundäre Osteosklerose als „Vernarbungsvorgang“ nach sich zog.

Alle obengenannten Autoren kommen zu der Diagnose Osteosklerose erst auf dem Sektionstisch. Im Leben hatten höchstens hier und da auftretende Knochenschmerzen auf eine Beteiligung des Skelettes hingewiesen. Erst die Entdeckung der Röntgenstrahlen erlaubte die Diagnose Osteosklerose auch am Lebenden. *Albers-Schönberg* beschrieb als erster einen Fall von marmorartigem Aussehen der Knochen, der noch dadurch charakterisiert war, daß an den Diaphysen parallel verlaufende Kalkbänder auftraten. Eine außerordentliche Brüchigkeit der Knochen hatte den Patienten, der sich im übrigen gesund fühlte, zum Arzt geführt. Durch genaue klinische Untersuchung konnte *Reiche* elf Jahre später nachweisen, daß neben den vorhandenen Knochenveränderungen eine starke Vergrößerung von Leber und Milz und eine erhebliche Anämie bestehe. Er kommt zum Schluß, daß aller Wahrscheinlichkeit nach eine Reihe verschiedener Faktoren für die Entstehung der diffusen Osteosklerose in Betracht kommt, und daß die Erkrankung ebensowenig in ihrer Pathogenese eine einheitliche Affektion sei, wie sie sich in ihrer klinischen Erscheinung, in der bald anämische, bald leukämische Prozesse vorherrschen, oder in ihren pathologisch-anatomischen Variationen als eine einheitliche Erkrankung darstellt.

Diesen Mitteilungen folgten Publikationen von *Lorey* und *Sick*, die drei Geschwister und deren Cousine im Alter von 15, 3½, 2½ Jahren und einigen Wochen beobachten konnten, die die von *Albers-Schönberg* röntgenologisch beschriebenen Knochenveränderungen aufwiesen. Nur waren hier, wie besonders *Sick* hervorhebt, vorzugsweise die Diaphysen, und zwar deren an die Epiphyse grenzenden Teile, verdickt, und er vermutet hier vielleicht den Beginn des krankhaften Prozesses. Die feinen Parallelstreifen an den Diaphysen deutet er als Wachstumszonen, die ähnlich den Jahresringen der Bäume auftreten.

Über den Blutbefund der zwei älteren Geschwister berichtet *Lorey*, daß sie eine schwere Anämie mit zahlreichen Myelozyten und Megaloblasten, Anisozytose, Poikilozytose und starker Verminderung der roten Blutkörperchen aufwiesen, also das Blutbild einer schweren Anämie zeigten, der die beiden Patienten schließlich erlagen. Auch das jüngste Geschwister und die Cousine litten an schwerer, zunehmender Anämie; ein ausführlicher Blutstatus fehlt.

Zwei weitere Fälle, die sich in mancher Beziehung ähnlich

sind, beschreiben einerseits *Laurell* und *Wallgren*, andererseits *F. Schulze*. Es handelt sich bei beiden um Knaben von 11 und 12 Jahren, die röntgenologisch die typischen Knochenveränderungen aufweisen, nur daß im Fall von Schulze noch ausgedehnte Verkalkungen des Bandapparates und des Gefäßsystems dazukommen. *Laurell* und *Wallgren* führen als Ergebnis ihrer sorgfältigen Untersuchungen an, daß es sich um eine Skeletterkrankung auf Grundlage innersekretorischer Störungen handelt; Thyreoidea, Hypophyse und vielleicht noch andere Organe sind dabei beteiligt. Hämatologisch fanden sie eine leichte Anämie mit vereinzelten Myelozyten und eine vergrößerte Milz. Sie deuten das als Folge der Knochensklerose, da es annehmbar erscheint, daß dies eine Störung der normalen Funktion des Knochenmarkes bewirken kann. Die Vergrößerung der Milz beruht möglicherweise auf einer vikarierenden Blutbildung als Folge der Verminderung des Knochenmarkes.

*Schulze*, dessen Fall zur Autopsie kam, bemerkt auf Grund pathologisch-anatomischer Studien, daß man versucht sei, das Krankheitsbild der Marmorknochen als einen über das gewöhnliche Maß hinausgehenden Heilungsprozeß einer rachitisch-osteomalazischen Knochenveränderung zu deuten, daß aber das ursprüngliche Krankheitsbild überlagert sei durch die Erscheinung einer schweren Kalkstoffwechselstörung, die in ihren Folgen manches charakteristische Merkmal des Grundleidens verwischt hat und an ihre Stelle andere hat treten lassen. Das Blutbild dieses Falles konnte nicht untersucht werden, die innersekretorischen Drüsen zeigten normalen Befund.

Unsere eigene Beobachtung betrifft einen 4 Monate alten Knaben, der aus einer luesfreien Familie stammt. Die Mutter hatte vor 6 Jahren einen künstlichen Abort wegen Lungenspitzenkatarrh, war aber seither gesund. Die Mutter der Mutter hatte als Kind eine schwere Rachitis, sowohl sie wie die Tochter hatten ein enges Becken. Das Kind wurde nach normal verlaufener Schwangerschaft in der Frauenklinik geboren. Es wurde zuerst ausschließlich gestillt, dann bekam es bis zum 4. Monat Allaitement mixte. Kurz nach der Geburt trat eine Ophthalmogonorrhöe auf, die in der Augenklinik behandelt wurde. Im Alter von 2 Monaten fielen dort schon die große Blässe, eine große, harte Milz, eine vergrößerte Leber und ein ziemlich starker Rosenkranz auf, so daß an Lues, Leukämie oder Sepsis gedacht wurde. Im Alter von 4 Monaten trat das Kind bei uns ein und bot folgendes Bild: Länge $53\frac{1}{2}$ cm, Gewicht 3900 g, Brust 32 cm, Bauch 31 cm. Ernährungszustand reduziert, Turgor deutlich herabgesetzt. Haut gelblichblaß, wachsfarbig, am Rücken zahlreiche kleine Furunkel. An den Fußrücken deutliche Ödeme. Fettpolster recht spärlich. Muskulatur schwach, hypotonisch. Drüsen o. B., nur rechts linsengroße Kubitaldrüse. Knochen:

gewaltiger Rosenkranz, die Rippen sind direkt nach außen abgeknickt. Fontanelle sehr groß, etwas gespannt. Epiphysen aufgetrieben, Unterschenkel nach einwärts gekrümmt. Sinnesorgane o. B., außer leichter Ptose des linken Oberlides. Herz: laute, reine Töne. Lungen: reines, pueriles Atmen. Abdomen: weich, aufgetrieben, schlaffe Bauchdecken. Milz: gewaltig hart, bis zum Nabel reichend. Leber: groß, reicht zwei Querfinger unter den Rippenbogen, nicht verhärtet. Nervensystem und Reflexe o. B.

| *Blutstatus:* Hg 48 Sahli. | |
|---|---|
| rote Blutkörperchen | 3,300 000 |
| weiße Blutkörperchen | 62 000 |
| Färbeindex | 1,04 |
| Neutrophile | $25^1/_2$ % |
| Eosinophile | 7 % |
| große Mononukleäre und Ehrlichsche Übergangsformen | $19^1/_2$ % |
| Lymphozyten | 44 % |
| Metamyelozyten | $2^1/_2$ % |
| Mastzellen | $1^1/_2$ % |

Auffallend sind mehrere gewaltige Zellen vom Kern der Monozyten mit grobgranuliertem, neutrophilem Protoplasma. Auf 100 weiße kommen $34^1/_2$ kernhaltige rote, wobei alle Übergangsformen vom Normoblast bis zum Megaloblast vorkommen. Es finden sich Makro- und Mikrozyten und viele polychromatische; Blutplättchen stark vermindert und klein, im Magnesiumsulfatpräparat kaum 50 000. Blutungszeit verlängert, Retraktion des Blutgerinnsels fast aufgehoben.

*Lumbalpunktion:* Liquor fließt unter hohem Druck aus, 65 mm Flüssigkeit klar, mikroskopisch o. B.

*Wassermann:* in Blut und Liquor negativ.

*Röntgenbilder:* Vor allem fallen an sämtlichen Aufnahmen die völlige Strukturlosigkeit und Dichte der Knochen auf. Markraum- und Corticaliszeichnung ist nirgends zu erkennen, nur in der Metaphysengegend des Femur ist ein ganz schmaler Markraum angedeutet. Sämtliche Knochen des ganzen Skelettes erscheinen fast homogen weiß, nur die Beckenknochen sind in den mittleren Partien etwas weniger dicht. In der Handwurzel finden sich noch keine Knochenkerne, von den Fußwurzelknochen sind nur Talus und Calcaneus angedeutet. Von Epiphysenkernen ist nur derjenige im Femur sichtbar. Sämtliche Epiphysenlinien sind merkwürdig zackig und erinnern an manchen Stellen an die Trümmerfeldzone bei Barlow. An einigen Stellen, zum Beispiel an der distalen Ulna- und Radiusepiphyse, sieht man ganz kleine, wie abgesprengte Knochensplitterchen proximal oder lateral in unmittelbarer Nähe der Epiphyse. — Dem mächtigen Rosenkranz entsprechen auf der Röntgenplatte pfeifenkopfähnliche Verdickungen. An der 11. Rippe links sieht man eine frische Fraktur, die Knochenenden sind etwas ad latus verschoben. — Keulenförmige Verdickungen der langen Röhrenknochen oder die von mehreren Autoren beschriebenen Querbänder und Verdickungszonen finden sich in unserem Fall nicht.

*Verlauf:* Das Kind war von Anfang an in einem schlechten Ernährungszustand. Die Temperaturen schwankten um 38°, der Puls war frequent, das Kind schwitzte ziemlich viel und trank schlecht. Kurz nach der Aufnahme

trat eine diffuse Bronchitis auf. Der Blutstatus 10 Tage nach der Aufnahme ergab dieselben Werte wie der erste. Die Bronchitis nahm allmählich zu, es trat eine Bronchopneumonie auf, der das Kind 3 Wochen nach der Aufnahme erlag. Vier Tage vor dem Exitus waren die Leukozyten auf 36000 gefallen, die Differenzierung ergab ungefähr dieselben Resultate wie die früheren Auszählungen; auffallend war nur, daß viel weniger kernhaltige Rote, besonders weniger Megaloblasten vorhanden waren. Milz und Leber gingen in den letzten Tagen stark zurück, es traten am Rücken punktförmige Hämorrhagien und kleine Abszesse auf und an der Stelle einer Seruminjektion eine größere Blutung.

Ein Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Sekt. Nr. 680/1922) ergibt folgenden Befund: kleine männliche Leiche in geringem Ernährungszustand. Am Rücken multiple kleine, 2—3 mm messende, zum Teil hämorrhagische Furunkel. Die Knochenknorpelgrenze der Rippen springt stark spitzwinklig vor. Sie ist verbreitert, und zwar dadurch, daß der Knochen nach oben vorn, der knorpelige Teil bis 1 cm nach hinten innen verschoben ist. Die Verkalkungszone ist nicht verbreitert. Hier und da an der Knochenknorpelgrenze eine kleine, frische Blutung. Die Rippen mittelgroß, aber ausgedehnt sklerotisch, mit dem Messer nicht, mit der Zange nur schwer schneidbar. Sternum ohne Besonderheiten. Die Knochen der Wirbelkörper sehr sklerotisch, mit dem Messer kaum schneidbar. Am Femur die Knochenknorpelgrenze etwas unregelmäßig. In der Epiphyse ein 4 mm messender Knochenkern. Die Corticalis 1—2 mm dick. Das ganze Zentrum des Femur ist von einem derben, weißen, sklerotischen Knochen eingenommen, keine Knochenmarkshöhle. Der Schädel ist mittelgroß, symmetrisch. Die große Fontanelle 2:3 cm, die kleine Fontanelle geschlossen. Der Schädelknochen ziemlich schwer schneidbar. Das Schädeldach im Mittel 2—3 mm dick, Spongiosa nicht erkennbar. Der Knochen an der Schädelbasis ist ebenfalls dick, sklerotisch, sowohl in den hinteren wie in den vorderen Partien. Das Orbitaldach ist 3 mm dick, aus sklerotischem Knochen bestehend. Mittelohr und Augenhintergrund ohne Besonderheiten.

Die Sektion des Gehirns und der Hirnhäute ergibt außer etwas Anämie keine Besonderheiten. Die Glandula pinealis und Hypophysis nicht vergrößert, Gewicht der Hypophyse 0,1 g. Im Mediastinum antic. eine kleine 3:2:0,4 cm messende Thymus. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert, lappig, hellgraurot, die Epithelkörperchen sind nicht verändert. Lungen in beiden Unterlappen etwas luftarm, Pleura glatt und glänzend. Auf Schnitt subpleural in beiden Unterlappen ziemlich ausgedehnte, dunkelgraurote Atelektasen. Im rechten Unterlappen vorn ist das Gewebe außerdem leicht brüchig, dunkelgraurot, spurweise gekörnt. Im übrigen ist das Lungengewebe hellgraurot, glatt und glänzend, völlig kompressibel. Bronchien mittelweit, Schleimhaut von mittlerem Blutgehalt. Die Milz ist um das Doppelte vergrößert, wiegt 55 g und mißt 11:5:1½ cm. Die Kapsel ist zart, die Pulpa braunrot, etwas derb. Follikel spärlich, deutlich, Trabekel undeutlich. Die Nebennieren sind mittelgroß, die Rinde schmal ½—1 mm messend, gut fetthaltig. Mark schmal ½ mm. Pigmentschicht nicht erkennbar. Die Nieren sind mittelgroß, wiegen 42 g mit geringer Renkuluszeichnung, Oberfläche graurötlich. Auf Schnitt ist das Gewebe hellgraurot, etwas blaß. Mittlere Rindenbreite 4 mm. Markpyramiden o. B. Konsistenz normal. Nierenbecken mittelweit, links ist die Schleimhaut blaß, rechts ziemlich ausgedehnt frisch durchblutet. Leber

mittelgroß, 240 g schwer, an der Oberfläche glatt. Serosa zart. Auf Schnitt ist das Gewebe etwas blaß, die azinöse Zeichnung mäßig deutlich, die Zentra insulär, die Peripherie grauweißlich, leicht trübe. Glissonsche Scheiden nicht verbreitert, Konsistenz normal.

Sämtliche Lymphdrüsen klein, dunkelgraurot. Alle übrigen Organe weisen keine Besonderheiten auf.

*Mikroskopisch:* Es wurde von allen Organen reichlich Material in Formol, Müllerformol und Spiritus fixiert. *Nieren:* Glomeruli blutreich, Tubuli o. B. In den Gefäßen hier und da etwas vermehrte Zellen. Das Stroma nicht verbreitert, nur um die Gefäße herum hier und da geringe Infiltrationen mit größeren, einkernigen Zellen. Im Bindegewebe des Nierenbeckens ziemlich reichlich, zum Teil diffus zerstreut, zum Teil perivaskulär angeordnet, größere einkernige Zellen, Leukozyten und rote Blutkörperchen. Diese Zellen geben fast durchwegs positive Oxydase-Reaktion. Im Hämalaun-Sudan-Präparat ganz wenig Fett in den Henleschen Schleifen. *Leber:* Glissonsche Scheiden nicht verbreitert, hier und da von meist einkernigen, etwas größeren Zellen durchsetzt. In der Peripherie, manchmal auch im Zentrum der Acini feintropfige Verfettung der Leberzellen. In den Kapillaren vielfach kleine Anhäufungen größerer einkerniger Zellen, von denen einzelne eosinophile Granula aufweisen. Bei der Oxydase-Reaktion sowohl in den Kapillaren wie in den Glissonschen Scheiden reichlich blaugefärbte Zellen vom Typus der Myelozyten. *Milz:* Follikel mittelgroß, Pulpa sehr blutreich, mäßig zellreich. Die venösen Kapillaren ziemlich weit. Um die Follikel, die nur selten Keimzentren erkennen lassen, ziemlich ausgedehnte Blutungen. In der Pulpa zerstreut, teils in Form von kleinen Herden reichlich Myelozyten mit positiver Oxydase-Reaktion.

*Lymphdrüsen:* Die Sekundärknötchen undeutlich, die Keimzentren völlig fehlend. Die Markstränge ziemlich breit, die Sinus mittelweit. Die meisten Zellen sind gebildet von Myelozyten mit positiver Oxydase-Reaktion. Alle anderen Organe sind mikroskopisch von normalem Bau, insbesondere auch die Hypophyse, die Glandula pinealis und die Epithelkörperchen.

Das *Schädeldach* besteht mikroskopisch fast ausschließlich aus Compakta, die spongiöse Substanz fehlt ganz. Die einzelnen Knochenbälkchen sind plump und dick, ihnen aufgelagert sind vielfach Säume von Osteoblasten. Osteoide Säume fehlen fast ganz. Die Knochensubstanz enthält wenig kleine Knochenkörperchen und ist im allgemeinen feinlamellös und kompakt gebaut. Die Markräume sind schmal und mit einem zellarmen bindegewebigen Mark ausgefüllt. Howshipsche Lakunen oder Ostoklasten finden sich nur in geringer Zahl.

Die *langen Röhrenknochen* weisen ebenfalls eine außerordentlich dichte Compakta auf mit ganz engen Haversschen Kanälen. Die Spongiosa besteht aus sehr breiten Knochenbälkchen, die wenig Knochenkörperchen aufweisen und teilweise mit Osteoblastensäumen bedeckt sind. Auch hier nur wenig Osteoid. Der Markraum ist teilweise durch den neugebildeten Knochen substituiert, das zellarme Knochenmark ist hauptsächlich Fasermark mit ziemlich zahlreichen Osteoblasten. Die Epiphysenlinie ist stellenweise scharf begrenzt, meist ist sie aber unregelmäßig und zackig. Vor allem fallen der unregelmäßige Knorpelabbau und die starke Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz auf. Diese zeigt an einzelnen Stellen eigentümlich große, blasige, von einer Kapsel umgebene Zellen, die wie gequollen aussehen. Mitten

in der Zone der gerichteten Knorpelzellsäulen finden sich vorgeschobene Inseln von verkalktem Knorpel. Die Verkalkungszone ist unregelmäßig und teilweise stark verbreitert, entsprechend unregelmäßig ist auch die subepiphysäre Markraumbildung. Die Knochenbälkchen sind auch hier wieder dick, ausgebuchtet, stellenweise sind sie mit schmalen Osteoidsäumen bedeckt. Dazwischen liegt häufig noch erhaltene verkalkte Knorpelgrundsubstanz. Die schmalen unregelmäßigen Markräume sind ausgefüllt von einem gefäßarmen Fasermark, das ziemlich zahlreiche Myelozyten aufweist. Osteoblasten fehlen fast ganz. Zwischen die Knorpelknochengrenze schiebt sich vom Periost her an einzelnen Stellen ein ziemlich zellreiches Gewebe, das außerordentlich viel Fremdkörperriesenzellen enthält. Analoge Störungen in der Knochenbildung weisen die *Rippen* auf. Dem makroskopisch mächtigen Rosenkranz entsprechen mikroskopisch Dislokationen des Knorpels und Knochens, die dicht an der Knorpelknochengrenze sitzen und direkt als Frakturen bezeichnet werden können. Da, wo der Knochen vom Epiphysenknorpel sich völlig entfernt hat, deckt eine dicke, gefäßreiche, von einzelnen Lymphozyten durchsetzte Bindegewebsschicht, in der einzelne Knorpel- und Periostinseln liegen, den letzteren. Der Knochen geht dabei zum Teil aus dem Knorpel, zum Teil direkt aus dem Bindegewebe hervor. Die Knorpelmarkräume, von denen mehrere Etagen im wuchernden Knorpel der Epiphyse nachgewiesen werden können, sind verbreitert und bestehen aus einem ziemlich gefäßreichen, fibrillären Bindegewebe. Das knöcherne freie Ende wird von einem ähnlich gebauten Kallus teilweise bedeckt. An anderen Stellen grenzt es direkt an das Periost an. Daselbst findet man besonders reichlich Lymphozyten und Fremdkörperriesenzellen, zum Teil vom Typus der Osteoklasten, die den Knochenbälkchen mit den breiten Partien verkalkter Knorpelgrundsubstanz angelagert sind. —

Aus dem Befund bei der Röntgenaufnahme und besonders aus demjenigen der Autopsie kann hier mit Sicherheit eine Osteosklerose angenommen werden, die das Knochensystem des 4 Monate alten Kindes diffus betroffen hat. Besonders interessant sind die Veränderungen an der Knochenknorpelgrenze der Rippen, die klinisch bis zu einem gewissen Grad an einen rachitischen Rosenkranz erinnerten. Im Leben stand die Anämie mit der starken Vermehrung der weißen Blutelemente im Vordergrund. Die roten Blutkörperchen zeigten starke Anisozytose und Polychromatophilie und viele kernhaltige Elemente, teils vom Typus der Normo-, teils der Megaloblasten. Die Blutplättchen waren vermindert. Außerdem konnten bei dem Kinde schon bald nach der Geburt Milz- und Lebervergrößerung nachgewiesen werden.

Was zunächst den Knochenprozeß betrifft, so ist derselbe makro- wie mikroskopisch charakterisiert durch eine enorme Ausbildung des Knochens in dem Sinne, daß die spongiösen Teile der verschiedenen Knochen mehr und mehr zu einer Kompakta umgewandelt werden. Dadurch werden die Knochen-

markräume mehr und mehr eingeengt. Hand in Hand geht damit eine fibröse Umwandlung des Knochenmarks mit einem starken Zurücktreten der erythroblastischen Elemente. Eine Hämosiderinablagerung im Knochenmark konnte im allgemeinen nicht nachgewiesen werden. Trotzdem man überall die Tendenz zu einer starken Knochensklerose nachweisen kann, ist der Befund an Osteoblasten und osteoiden Säumen recht geringgradig. Der Prozeß muß also schon zu einem gewissen Abschluß gekommen sein und wohl schon bereits intrauterin begonnen haben. Besonders wertvoll für die Beurteilung des Prozesses sind die Verhältnisse an den Epiphysenlinien. Dieselben sind unregelmäßig; an den Rippen ist es wohl zum Teil durch die intrauterine Lagerung des Kindes und dann besonders durch die Verschiebung bei der Atmung zu einer starken Abweichung des Knorpels vom knöchernen Teil gekommen. In dem Knorpel der Epiphyse fallen auf die Unregelmäßigkeit der Knorpelmarkräume und dann besonders die ausgedehnte Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz und der Knorpelzellkapseln. Die Knochenmarksräume sind ebenfalls unregelmäßig; die Knorpelzellen können vielfach nicht richtig abgebaut und zerstört werden, und die verkalkte Knorpelgrundsubstanz persistiert in einem Übermaß. An den Rippen treten bei den starken Verschiebungen an den Epiphysenlinien reichlich Fremdkörperriesenzellen vom Typus der Ostoklasten auf, gleichsam als Ausdruck dafür, daß die gewaltigen Knochenmassen als Fremdkörper empfunden werden.

Was nun das Periost anbetrifft, so findet man nirgends stark ausgesprochene Prozesse, die für eine Periostitis ossificans sprechen würden. Ein besonderer Gefäßreichtum und eine besonders ausgesprochene Hyperämie, wie sie *M. B. Schmidt* in seinem Falle nachweisen konnte, fehlen in meiner Beobachtung.

Wenn wir uns eine abschließende Meinung des Prozesses im Knochengewebe machen, so kommen wir wohl ohne weiteres zu der Annahme einer schweren Schädigung des Kalkstoffwechsels in den Knochen, die wohl erst sekundär zu der diffusen Sklerose Anlaß gibt. Ich will gar nicht verhehlen, daß man sich den Prozeß auch umgekehrt vorstellen könnte, indem eine diffus einsetzende, abnorme Verknöcherung, und zwar sowohl der bindegewebig wie der knorplig präformierten Knochen, sekundär zu einer Störung des Verkalkungsprozesses führen könnte.

Es liegt nahe, für die Knochenprozesse Alterationen in den Drüsen mit innerer Sekretion verantwortlich zu machen. In unserm Fall verlief aber auch die mikroskopische Untersuchung völlig negativ. So sind wir wohl gezwungen, eine uns bisher noch völlig unerklärliche diffuse Mißbildung des Skelettes anzunehmen. Dafür kann auch der Befund der familiär vorkommenden Osteosklerosen herangezogen werden.

Dazu kommt außer den Knochenprozessen eine weitgehende Blutveränderung mit Milz- und Lebervergrößerung, die klinisch an eine Jaksch-Hayemsche Anämie denken ließ. Ich möchte hier auf den Streit betreffs Abgrenzung des Jaksch-Hayemschen Krankheitsbildes nicht eingehen, sondern verweise in dieser Beziehung auf die Naegelische Hämatologie. Für mich hat die Entscheidung, ob mein Krankheitsfall als Jaksch-Hayemsche Anämie bezeichnet werden soll, deswegen nur ein relatives Interesse, weil hier die Genese des gestörten Blutbildes durch den Knochenprozeß ja ohne weiteres erklärt ist. Wichtiger ist die Entscheidung, ob die Blutveränderung dem Knochenprozeß eventuell vorausgegangen ist und dann in diesem Fall eine Knochensklerose nach sich zog, wie sie bei Erwachsenen mit myelogener Leukämie beobachtet wurde. Gegen einen leukämischen Prozeß im Sinne einer gewöhnlichen Myelämie spricht das Blutbild, so daß ich die Knochenveränderungen als primären Krankheitsprozeß bezeichnen möchte, der dann in zwingender Weise die Störung des Blutbildes nach sich zog. Hervorheben möchte ich zum Schluß, daß infektiöse Momente bei dem Kind und bei dessen Aszedenz, besonders Syphilis, sicher ausgeschlossen werden können.

## *Literaturverzeichnis.*

*Albers-Schönberg*, Eine bisher nicht bekannte Allgemeinerkrankung im Röntgenbild. Fortschr. d. R. Bd. 11. — *Derselbe*, Über eine seltene, bisher nicht bekannte Strukturanomalie des Skelettes. Fortschr. d. R. Bd. 23. — *Derselbe*, Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Ärztl. Verein in Hamburg. Sitzung v. 9. 2. 1904. — *Askanazy*, Über extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. Verhandl. d. deutsch. patholog. Gesellsch. 1904. — *Aßmann*, Röntgendiagnostik d. inneren Krankheiten. — *Derselbe*, Über Osteosklerotische Anämie. Zieglers Beiträge. 41. — *v. Baumgarten*, Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Sklerose. Arbeiten aus d. patholog. Institut Tübingen. 1899. Bd. 2. — *Frangenheim*, Die Krankheiten d. Knochensystems im Kindesalter. 1913. — *Goodall*, Acute myelocythaemia associated with osteosclerosis and other unusual features occuring in an infant. Edinbourgh med. Journ. 1912. — *Hammer*, Über primäre sarkomatöse Ostitis mit chron. Rückfallfieber. Virch. Arch. 137. — *Haenisch* und *Querner*,

Über Tumorbildungen bei leukämischen Erkrankungen, bes. im Skelettsystem. Ztschr. f. klin. Med. 88. — *Heuck*, Zwei Fälle von Leukämie mit eigentümlichem Blut- bzw. Knochenmarksbefund. Virch. Arch. 78. — *v. Jaksch*, Multiple Periostaffektionen und an myelogene Leukämie mahnender Blutbefund. Ztschr. f. Heilkunde. Bd. 22. — *Kienböck*, Über infantile Osteopsathyrose. Fortschr. d. R. Bd. 23. — *Kurpjuweit*, Über letale Anämien im Greisenalter. D. Arch. f. klin. Med. 82. — *Laurell* und *Wallgren*, Untersuchungen über einen Fall eigenartiger Skeletterkrankung (Osteosklerosis fragilis generalisata). Separat ur Upsala Läkareförenings forhandlingar. Ny följd. Bd. XXV. H. 5/6. — *Lorey*, Über eine sehr seltene Allgemeinerkrankung des Skeletts. (Marmorskelett.) Verhandl. d. deutsch. Röntgengesellsch. XI. 1920. — *Lorey* und *Reye*, Über Marmorknochen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntg. Bd. 30. 1923. H. 1/2. — *Nauwerk* und *Moritz*, Atypische Leukämie und Osteosklerose. Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 84. — *Neumann*, Über leukämische Knochenaffektionen. Berl. klin. Wschr. 1880. M. 20. — *Nothnagel*, Über eine eigentümliche perniziöse Knochenerkrankung. (Lymphadenia ossium.) Festschr. f. Virchow. Bd. 2. — *Reiche*, Osteosklerose und Anämie. M. med. Wschr. 1915. 28. — *Sick*, Über drei Fälle einer seltenen Skeletterkrankung. (Marmorskelett v. Albers-Schönberg.) Festschr. z. Feier d. 25 jährigen Bestehens des Eppendorfer Krankenhauses. 1914. Leipzig und Hamburg. Leopold Voß. — *Schmidt*, Über angeborene Osteosklerose. Verhandl. d. pathol. Gesellsch. 1907. — *Schmorl*, Leukämie mit Ausgang in Sklerose. M. med. Wschr. 1904. — *Schwarz*, Ein Fall von Riesenzellenembolie und allgemeine Osteosklerose. Ztschr. f. Heilk. Bd. 22. Abt. f. patholog. Anat. — *Schulze*, Das Wesen des Krankheitsbildes der Marmorknochen. (Albers-Schönberg.) Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 1918. — *Webb*, Über einen Fall von myeloider Leukämie mit Osteosklerose und sogen. Riesenzellenembolie. Diss. Breslau. 1911.

---

XVII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in München.)

# Über die Entstehungsbedingungen von endemischem Kropf und Kretinismus.

(Nach alten und neuen Erhebungen und Erwägungen.)

Von

Professor M. PFAUNDLER.

Für die Festschrift eines hochverehrten Schweizer Kollegen scheint mir dieser Beitrag trotz seines bescheidenen Wertes geeignet, weil er zwei in jenem Lande verbreitete Übel zum Gegenstande hat, Krankheitsformen, über die wir dem Adressaten der Festgabe, einem überaus vielseitigen und erfolgreichen Forscher, teils selbst hochbedeutsame Studien verdanken — ich erinnere nur an seine jüngsten trefflichen Mitteilungen zum kindlichen Kropfherzen —, über die er anderenteils seine Schüler mehrfach zu Arbeiten anregte.

Wer der Ätiologie von endemischem Kropf und Kretinismus nachforscht, wird zweckmäßig von durchaus feststehenden Tatsachen seinen Ausgang nehmen. Als solche spreche ich namentlich die örtliche Bindung der beiden genannten Zustände an, die ja auch in ihrer Bezeichnung als „endemische" zum Ausdruck kommt.

Um eine schärfere Fassung des geographischen (und hydrologischen) Problems haben sich neuerdings namentlich *Bircher sen.* und *jun.* verdient gemacht; der erstere glaubt bekanntlich durch Vergleich von Schulkinder- und Rekrutenstatistiken über die Verbreitung von Kropf und Kretinismus in der Schweiz mit geologischen Spezialkarten den Schlüssel gefunden zu haben: End.[1]) Kropf finde sich nur auf Trias, Eozen und Meermolasse (nicht auf Süßwassermolasse). Die Einbeziehung anderer Länder erweitert den Kreis auf marine Sedimente des paläozoischen Zeitalters (Devon, Silur, Kohle, Dyas), der Trias und der Tertiärzeit.

[1]) End. = Endemischer.

Manche ältere sowie neuere Erhebungen schienen damit in Einklang; überwiegend und zunehmend aber wurden Abweichungen von der Bircherschen Regel, Bedenken und Zweifel laut, so von *Schittenhelm - Weichardt, Klinger - Hirschfeld, Wagner v. Jauregg, Hesse, Taußig, Finkbeiner* u. a. Ablehnend ist auch das Urteil der Fachgeologen, von denen die Fragestellung als solche kritisiert wird. *Lepsius* erinnert daran, daß sich obige Bezeichnungen von geologischen Formationen nur auf Zeitabschnitte der Erdgeschichte, nicht aber auf bestimmte Bodenarten oder Gesteine beziehen; auf letztere aber allein könne es ankommen. Nach *A. Heim* wird sich wohl kein Geologe vorstellen können, daß es unter den Sedimentgebilden einzelne speziell kropferzeugende Formationen gebe: die gleichen Ablagerungsbedingungen hätten in hundert kleinen Variationen von Ort zu Ort, aber auch am gleichen Orte mit der Zeit hundertfältig gewechselt und sich wieder repetiert; an jedem Orte hätten wir mehrfach Stockwerke mariner, solche brackischer, terrestrischer und Süßwasserabsätze unter den Füßen. *Lepsius* sowie *Heim* fordern, daß die Untersuchungen auf eine ganz andere Grundlage gestellt, daß nämlich viel stärker spezialisiert und lokalisiert wird.

In gleicher Weise meint *Répin*, auf Erfahrungen im Gebiete Frankreichs gestützt, daß es nicht auf Lias, Trias, Jura, Molasse usw. ankomme, sondern auf *stattgehabte Faltung und Verlagerung der Erdrinde* (jüngeren Datums) als solche, wie auch ich es (4 Jahre früher) zum Ausdruck gebracht habe. Dies lasse verstehen, daß der end. Kropf sich im Gebiete eines jeden Bergmassivs von einiger Bedeutung findet, und zwar um so mehr, je mächtiger und klüftiger es ist.

Damit ist der *weitere Rahmen* für die Ortsbindung des Übels im allgemeinen[1]) gegeben. Innerhalb der vermeinten Gebiete aber findet man die Strumose nicht gleichmäßig verbreitet, sondern in einzelnen Gemeinden, Häusergruppen, Häusern (*v. Kutschera, Klinger* und *Montigel, v. Wagner*), Gräben, Talbecken, deutlich gehäuft, was gegen die Wirksamkeit bloß allgemeiner klimatischer Faktoren spricht. Daß man unter solchen Umständen oft Angehörige einer Trinkwassergemeinschaft oder Wohngemeinschaft oder Blutsgemeinschaft betroffen findet, beweist an sich natürlich nicht, daß das Leiden durch Trinkwasser, durch Kontaktinfektion oder durch Vererbung

---

[1]) Einzelne Ausnahmen, wie Freisein von Gebirgen (Schottland, Norwegen) und Betroffensein von Ebenen (Lombardei) bestätigen quasi die Regel.

entsteht, um so weniger, als auch diese *engeren Rahmen* deutlich topo- und orographisch, nicht politisch oder sozialwirtschaftlich abgegrenzt erscheinen.

Auf welchen Wegen können nun so ausgesprochen ortsgebundene Faktoren kropferzeugend und kretinistisch entartend wirken? Man dachte bisher zumeist nur an zwei *Schadensmittler,* nämlich an die *Nahrungsstoffe* und an das *Trinkwasser.*

Was die Nahrungsstoffe anlangt, so sind viele ältere Vermutungen obsolet geworden; ein gleichfalls schon vor langer Zeit angeschuldigter negativer Faktor aber findet neuerdings wieder viel Interesse und Anhänger, nämlich der Jodmangel. Vieles, was darüber früher gesagt wurde, hängt völlig in der Luft, weil die zuverlässige Bestimmung der in Betracht kommenden kleinen Mengen des Elementes bis vor kurzem an technischen Schwierigkeiten scheiterten. Allerjüngst nun erschien eine Arbeit von *v. Fellenberg,* die in dieser Richtung einen erheblichen Fortschritt zu bringen und eine aussichtsvolle Behandlung der Frage zu ermöglichen scheint. Sie enthält nebst methodischen Angaben vertrauenerweckende Feststellungen über den Jodgehalt von Speisesalzen, von Trink- und Flußwässern, von Kohle, Ruß, Asche, .über jenen der Luft, der Niederschläge und der wichtigsten Nahrungsmittel. Aus dem reichen Inhalt der Publikation *v. Fellenbergs,* der ein Anhänger der Jodmangeltheorie zu sein scheint, zitiere ich hier einige Daten, die mir den Stand der Frage gut zu beleuchten scheinen. *v. Fellenberg* weist vor allem nach, daß drei Quellen der Jodspeisung des menschlichen Körpers, denen man bis vor kurzem eine große Bedeutung zugeschrieben hat, praktisch überhaupt so gut wie keine Rolle spielen, nämlich die Luft, das Trinkwasser und das bis in letzter Zeit verwendete gewöhnliche Kochsalz. Die Jodzufuhr auf diesen Wegen verschwindet nahezu gegenüber der Jodzufuhr auf dem Wege von gewissen tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln. Damit entfällt schon eine der meistzitierten Stützen der Jodmangeltheorie, nämlich der Hinweis auf die Kropffreiheit des Kantons Waadt infolge seiner Versorgung mit dem angeblich sehr stark, in Wirklichkeit (heute wenigstens) sehr mäßig jodhaltigen Salz der Salinen von Bex. Richtig hingegen bleibt, daß alle übrigen von *Fellenberg* geprüften Nahrungsmittel in einer kropffreien Gegend der Schweiz (La Chaux-de-Fonds) erheblich weniger Jod enthalten als die entsprechenden in einer Kropfgegend (Signau), so daß ein mittleres Tagesmenü für Erwachsene in der ersteren Gegend etwa

22,1 γ, in der letzteren nur 10,8 γ Jod bietet. Die Differenz beträgt rund 11 γ. Ich habe mir nun — wieder an der Hand von *Fellenbergs* Analysen — berechnet, in welchen Mengen gewisser Nahrungsmittel diese letztere Menge Jod enthalten ist. Es sind beispielsweise: ⅔ Pfund frischen Feldsalates, 29 g Magerkäses, 25 g frischer Brunnenkresse, 17 g Butter, ¾ Stück Zitrone oder 1,6 g Lebertranes. Mit anderen Worten: diese Menge von je *einem* der angegebenen oder verwandten Nahrungsmittel hätten die Emmentaler von Signau einem mittleren Tagesmenü zulegen müssen, um den Gesamtjodgehalt ihrer Nahrung jenem der Waadtländer anzugleichen und damit im Sinne der Jodmangeltheorie (in ihrer geläufigen Form) nicht allein vom Kropfe frei zu bleiben, sondern diesem Übel in wahrhaft ätiotroper Weise absolut sicher vorzubeugen, es richtig auszumerzen. Wenn es sich so verhielte, dann glaube ich, hätte der Instinkt oder die Empirie, die den Menschen in der Asche des Badeschwamms (!) ein wirksames Mittel gegen den Kropf haben finden lassen, viele Jahrhunderte, ehe man vom Jod etwas wußte, und ehe es chemische Analysen gab, auch die Emmentaler zu solchen Kostzulagen veranlaßt, die in ihrem gesegneten Lande reichlich zur Verfügung stehen und immer standen, sofern angesichts dieses Umstandes bei ihnen nicht überhaupt schon ein gewisser Mehrkonsum über das knappe Konsummittel eingetreten war und ist.

Wenn ferner nach geläufiger Vorstellung das Jod aus dem Erdreich hochgelegener Bergregionen durch atmosphärische Einflüsse und Niederschläge fortdauernd ausgelaugt und in die niedrigeren Gebiete abgeschwemmt wird, dann müßte nach der Jodmangeltheorie die Kropffrequenz ceteris paribus mit der Meereshöhe zunehmen. Der end. Kropf hört aber bekanntlich schon in Höhen von etwa 1200 bis 1500 Metern fast ganz auf.

Als wertvollste Stütze der Jodmangeltheorie hört man den Erfolg der Jodprophylaxe ansprechen. In diesem Schlusse scheint mir ein logischer Fehler zu stecken. Ein lahmes Pferd läuft besser unter der Peitsche. Spielt deshalb etwa in der Ätiologie der Lähmung der Peitschenmangel eine Rolle? Kann nicht vermehrte Jodzufuhr die Arbeitsbedingungen einer Schilddrüse günstiger gestalten, die durch ganz *andere* Umstände geschädigt oder mehr beansprucht zu werden droht?[1]) Die Frage

[1]) Nach *Hedinger* gelingt es „eigentlich regelmäßig“, nicht allein durch Jodgaben, sondern auch durch Verfütterung von Thymol, Arsen, Sublimat oder Naphthol die Entstehung des experimentellen Kropfes zu verhindern. Dann müßten wohl der Jodmangeltheorie auch eine Arsen-, eine Quecksilbermangeltheorie usw. ebenbürtig erscheinen?

der Nützlichkeit oder Zweckmäßigkeit einer Jodprophylaxe wird von diesen Bedenken natürlich nicht berührt.

Für die Trinkwassertheorie erhob sich seit urdenklichen Zeiten tausendstimmig die Vox populi, worin man freilich durchaus keinen Beweis für die Richtigkeit der Annahme, sondern eher den Ausdruck dafür erblicken wird, daß primitiverem Denken das aus dem Boden quellende, von Mensch und Tier genossene Wasser der nächstliegende Überträger von Schäden erscheint, die an die Örtlichkeit, an den Boden geknüpft sind. Dazu kamen nun freilich konkretere Beobachtungen, nämlich jene über sogenannte Kopfbrunnen. *v. Wagner, Ahrens, Grassi* und *Munaron, v. Kutschera, Taussig* u. a. mahnen in diesem Punkte zur Skepsis: Je näher man dem angeblichen Kropfbrunnen komme, desto weniger wüßten Eingeborene und Ärzte Bestimmtes über seine kropferzeugende Eigenschaft. *Schittenhelm-Weichhardt, Breitner, Répin* u. a. halten jedoch an dem Vorkommen „ausgesprochener Kropfbrunnen“ durchaus fest. Die von *H. Bircher* mit Sorgfalt erhobenen Befunde über jähen Rückgang der Kropfverbreitung in schweizerischen Gemeinden nach verbesserter bzw. geänderter Wasserversorgung haben durch spätere Erhebungen von *Dieterle-Hirschfeld-Klinger* an Beweiskraft erheblich eingebüßt, während ältere und neuere analoge Exempel (in Anzahl gesammelt von *Hirsch, St. Lager, Kocher* usw.) meist wenig verbürgt erscheinen. So wäre der Stand der Angelegenheit auch heute noch mit „non liquet“ zu kennzeichnen.

Aber die Trinkwassertheorie hat den Vorzug, einer experimentellen Prüfung zugängig zu sein; solche wurde von verschiedenen Seiten — zum Teil an großem Material — unternommen und hat trotz verschiedener noch dunkler Punkte und Widersprüche zu einigen ziemlich sicheren Ergebnissen geführt, an denen man meines Erachtens nicht mehr einfach vorübergehen kann.

Mit vollem Rechte hat man den positiven Ausfall von Tränkungsversuchen mit Kropfwasser *in Kropfgegenden* nicht ohne weiteres als Beweis für die Trinkwasserübertragung der gesuchten Kropfnoxe gelten lassen, weil diese Noxe im Endemiegebiet auch sonst verbreitet sein und andere Wege zu den Erfolgsorganen finden kann. Man hat daher die Forderung aufgestellt, daß solche Tränkungsversuche in kropffreie Gegenden verlegt werden (Ewald und Nachf.). In der Tat hatte es zunächst den Anschein, daß die Versuche negativ ausfallen, wenn

solche Vorsicht gebraucht wird (*Grassi-Munaron, Schlagenhaufer* und *v. Wagner* u. a.). Das hätte freilich auch wieder durchaus nichts gegen die Trinkwassertheorie beweisen können, da die fragliche Noxe im Wasser — wie schon vor längerer Zeit erkannt worden war — einen offenbar recht labilen Bestand hat („fragile, fugace, capricieux" nennt sie *Répin*) und nicht allein durch grobe Eingriffe (wie Fällungsprozeduren), sondern auch durch den Einfluß weiteren Transportes unwirksam gemacht werden kann. Zudem blieb es gar nicht bei den negativen Ausfällen. Schon *Lustig* und *Carle* erzielten mit Kropfwasser aus Aosta einzelne positive Ergebnisse im kropffreien Turin (Pferde und Hunde), *Breitner* mit Kropfwasser aus Trautmannsdorf in Wien (Ratten und besonders Hunde), und *E. Bircher* desgleichen mit Kropfwasser aus Asp in dem kropffreien Küttigen (Ratten), ferner jüngst an demselben Versuchstier *Répin* mit Kropfwasser aus Saint Pancrace bei Saint Jean de Maurienne in dem kropffreien Paris.

*Répin* erzielte *weit stärkere Ausschläge* als beispielsweise *Blauel* und *Reich*, bei denen es sich anscheinend bloß um eine Einstellung der Schilddrüse auf den Hochlandtypus handelte und um histologische Veränderungen, die aber vielfach auch den Kontrolldrüsen eigen waren, so daß man aus den mit vorbildlicher Objektivität und Vorsicht wiedergegebenen Befunden nicht unbedingt positiven Ausfall erschließen kann. Dazu kommt die enorme Sterblichkeit unter den Kropfwassertieren, die auf anderweitige (und eventuell ihrerseits strumisierende) Schäden schließen läßt (vgl. aktive Tuberkulose).

Dazu kommt, daß man dem oben besagten Einwand auch auf andere Weise zu begegnen vermochte. Wenn nämlich Kontrollversuche mit künstlich unwirksam gemachtem Kropfwasser am Kropforte ceteris paribus *nicht* zum Kropfe führen oder wenn sich gar bei stufenweiser „Entgiftung" (beispielsweise Erhitzung) des Wassers eine stufenweise Minderung der kropferzeugenden Fähigkeit so sinnfällig dartun läßt, wie es von *Wilms* geschehen ist, dann kann man selbst dem positiven Ausfall der mit nativem Kropfwasser *am Kropforte* angestellten Experimente nicht glattweg jede Bedeutung absprechen.

Auffallend und etwas bedenklich ist m. E. nur der Umstand, daß freilebende (graue) Ratten an den Kropforten im Gegensatz zu den weißen Versuchsratten verhältnismäßig selten kropfig befunden wurden, ferner, daß nach Angaben verschiedener Experimentatoren die Kropfbildung in einzelnen Käfigen häufiger und deutlicher zutage trat als in anderen Käfigen. Es ist daran zu denken, daß der Kropf bei weißen Ratten ein Domestikations- oder Käfigschaden ist. Ich sah vor mehreren Jahren beim Münchener Oktoberfeste einen kropfigen Löwen in engem Käfig und erfuhr

vom Besitzer, daß langdauernde solche Gefangenschaft auch sonst gelegentlich zu Kropfbildung bei Katzen führe[1]).

Etwas anderes ist es mit der experimentellen Erzeugung von *Kretinismus* durch Kropfwassertränkung bzw. Fütterung von Filterrückständen solchen Wassers. *E. Bircher* will auf diesem Wege erzielte Wachstumshemmungen und Veränderungen im Allgemeinzustande von Ratten mit großer Wahrscheinlichkeit als Ausdruck kretinischer Degeneration ansprechen, wozu meines Erachtens kein ausreichender Grund vorliegt. Die Bedingungen, unter die jene Tiere gesetzt wurden, brachten nach wenigen Wochen ein Reihensterben aus unbekannten Ursachen mit sich. Daß unter solchen Umständen überlebende Tiere Wachstumshemmungen davontragen, ist ganz unabhängig von allfälliger Kretinisierung vorstellbar. Auch die anderen Indizien sind unzureichend. Siehe hierzu aus *Oswald* und *Klinger-Hirschfeld.*

Eine Quelle fortgesetzter Mißverständnisse liegt darin, daß unter dem Namen „Trinkwassertheorie" von verschiedenen Autoren verschiedenes verstanden, bestritten und verteidigt wurde. Die *eine* Lehre geht nämlich dahin, daß das Trinkwasser *allein* (oder doch hauptsächlich und sehr überwiegend) der Überträger des Schadens sei, die *andere* Lehre dahin, daß *unter anderen* oder unter besonderen Umständen *auch* das Trinkwasser mit einer nicht genauer zu bewertenden Quote an der Schädigung teilhaben könne. Die „Nurwassertheorie" scheint mir durch Beobachtungen in Kropfdistrikten, z. B. jene von *H. Bircher* in ihrer Beleuchtung durch *Dieterle-Hirschfeld-Klinger*, sowie durch Tierexperimente in gleichem Maße widerlegt wie die „Auchwassertheorie" gestützt.

Die sonach nicht unbegründete Annahme, daß das kropferzeugende Agens auch an gewisse Wasser gebunden vorkomme, hat natürlich zahlreiche Forscher immer erneut dazu ermuntert, es aus solchem Wasser zu erfassen, darzustellen. Bekanntlich haben bisher diese Versuche samt und sonders fehlgeschlagen — ob man nun mit mikroskopischen, ultramikroskopischen, bakteriologischen, chemischen oder biologischen Methoden arbeitete —, zum mindestens erfreut sich heute kein bestimmter lebender Erreger, kein sonstiger geformter oder gelöster Bestandteil eines europäischen Kropfwassers, kein Toxin kristalloider oder kolloider Natur irgendeines verbreiteten Kredites. Unter solchen Umständen konnte in neuerer Zeit der Gedanke auftauchen, daß die an Boden und Wasser gebundenen biologischen Wirkungen, die zur Strumose und letzten Endes

[1]) *Hedinger* bezweifelt, daß *Wilms* und daß *Bircher* von normalen Tieren ausgegangen seien.

vielleicht auch zur Kretinisierung führen, ***auf gewisse physikalische Eigenschaften jener beiden Substrate zurückzuführen seien.*** Eine derartige Vermutung wurde (meines Wissens erstmalig) von mir unter den im steiermärkischen Endemiegebiet gewonnenen Eindrücken anläßlich einer Diskussion über einschlägige Fragen vor 17 Jahren geäußert und seither auch in den acht Auflagen des *Feer*schen Lehrbuches der Kinderheilkunde (Artikel *Pfaundler,* Pathologie der Drüsen mit innerer Sekretion) kurz erwähnt. Im folgenden sollen erst die über vermeinte physikalische Eigenschaften vorliegenden Grundtatsachen angeführt und anschließend einige bekannt gewordene Einzelheiten darauf geprüft werden, ob sie mit meiner Vermutung in Einklang zu bringen sind.

Die uns umgebende Luft ist leitfähig, also ionisiert. Eine Hauptquelle dieser Eigenschaft erblickt der Physiker in den der Luft beigemengten Edelgasen, nämlich Radiumemanationen und deren Umwandlungsprodukten (radioaktiven Induktionen). Die ionisierende Wirkung solcher Gase hört aber nach einigen Wochen auf, weil die Emanationen und Induktionen vollständig zerfallen bzw. sich in nichtstrahlende Produkte umwandeln. Aus dem Umstande, daß die Leitfähigkeit einer in Glasgefäße eingeschmolzenen Luft großenteils *erhalten* bleibt, und sich nur dann wesentlich mindert, wenn man das Gefäß mit dicken Bleischirmen umgibt, kann auf den Bestand einer Glas (auch Stein und anderes Metall, nicht aber dickes Blei) durchdringenden Strahlung an der Erdoberfläche geschlossen werden, die die Eigenschaften der sogenannten $\gamma$-Strahlung der radioaktiven Stoffe hat (*Gockel*). Diese Strahlen können bekanntermaßen eine eingreifende, zersetzende Wirkung auf Mineralien und chemische Verbindungen mannigfacher Art, aber auch eine markante biologische Wirkung auf organisierte Gebilde der Tier- und Pflanzenwelt ausüben. Über Ursprung und Verbreitung der vermeinten Strahlungen an der Erdoberfläche haben nach den grundlegenden Forschungen der Physiker *Elster* und *Geitel* (1902) namentlich *Gockel, v. der Borne* usw. in Deutschland und der Schweiz, dann zahlreiche englische Autoren Erhebungen angestellt. Es ergab sich, daß fast alle Bodenarten in allerdings sehr schwankender Menge radioaktive Stoffe und infolgedessen auch die Bodenluft und die Quellen Emanationen enthalten (*Elster* und *Geitel*). Einige Einzelheiten werden im folgenden zu Tatsachen über Vorkommen und Entstehung endemischer Krankheiten in Beziehung gebracht.

Die eigentlichen gesteinsbildenden und meist verbreiteten Mineralien an sich sind fast ganz inaktiv. Die Aktivität der Gesteine beruht auf akzessorischen Beimengungen von radium- und thoriumhaltigen Mineralien, die vielfach nur mikroskopische Einschlüsse darstellen. So erklärt sich, daß petrographisch und chemisch in ihren Grundzügen gleichartige Gesteine sehr verschieden aktiv sein können, und umgekehrt.

Ältere Eruptivgesteine scheinen einen geringeren Radiumgehalt zu haben als jüngere (*G. Meyer*).

Im *Durchschnitt* ist die Gesteinsaktivität verschiedener Länder und Landstriche verschieden, so daß man von radiumreichen und -armen Gegenden sprechen kann (*Fletcher*). Derselben Ansicht gibt *Büchner* Ausdruck, der den mittleren Radiumgehalt des Gesteines (mit Vorbehalt) beziffert auf beispielsweise: 1,35 g in Neuseeland, 1,5 g in Großbritannien und Irland, 1,65 g in Sumatra, 5,1 g in der St.-Gotthard-Gegend, auf 7,6 g in der Simplon-Gegend (Schweiz), auf 6,0 g in Deutschland, durchweg berechnet auf $10^{12}$ g Gestein.

Innerhalb der Länder bestehen große örtliche Verschiedenheiten in dieser Hinsicht — auch auf eng umgrenztem Terrain. „Der Emanationsgehalt der Bodenluft namentlich wechselt stark mit dem Beobachtungsorte.“ (*Borne*.)

Die Endemien von Kropf und Kretinismus sind nicht streng an bestimmte geologische Charaktere, an Schichtensysteme u. dgl. gebunden. Man begegnet ihnen beispielsweise — entgegen den Annahmen von *Bircher sen.* — vielfach auch im Urgebirge, im Eruptivgestein, usw. Für das Zustandekommen des endemischen Kropfes sind „Verunreinigungen“ des Gesteins maßgebend. (*Kocher*).

Rezente Eruptivgebiete sind vorwiegend Sitz von Endemien. (*Répin.*)

Kropf und Kretinismus sind in großen Zügen ortsgebunden. Wenn man von kropfarmen und kropfreichen Ländern pauschaliter sprechen will, so zählen Australien, Großbritannien zu ersteren, Teile von Deutschland und der Schweiz zu letzteren. (*Hirsch*, *Allara* usw.)

Die vermeinten Endemien weisen Ortsgebundenheit auch im engen Rahmen auf. (S. o.)

„In der Regel läßt, wie schon aus dem *verhältnismäßig geringen Emanationsgehalte der Luft in den Urangruben hervorgeht*, die Aktivität der Bodenluft kaum einen Schluß auf den Radiumgehalt der betreffenden Gesteine zu, weil eben das *Austreten der Emanation* von vielerlei Faktoren abhängt". (*Gockel.*) Von einer Proportionalität zwischen Urangehalt (der Erzgebirgsgranite) und der Radioaktivität der Bodenluft kann keine Rede sein. (*Borne.*)

Endemischer Kropf und Kretinismus binden sich nicht in besonders auffallender Weise an jene Gegenden, deren Gesteine die ergiebigste Ausbeute an radioaktiven Elementen liefern.

Gesetzmäßig frei von Emanationen ist die Bodenluft anscheinend nur in Dünen und Wüsten.

Dünen und Wüsten sind überall frei von endemischem Kropf und Kretinismus.

Nässe und Frieren des Bodens sowie Schneedecke hemmen das Austreten von Emanationen aus dem Boden. (*Smyth* u. a.)

Das eigentliche Hochgebirge, d. h. die höheren Erhebungen innerhalb von Endemiegebieten, sind durchweg frei von Kropf und Kretinismus. (Übereinstimmende Angabe aller Beobachter.)

Von den Baumaterialien bringen wenig Strahlung Backsteine und besonders Beton. (*Gockel.*)

Moderne Großstadthäuser bergen keine endem. Kropfige oder Kretine. (Siehe hierzu S. 262.)

Tektonische Besonderheiten des Terrains — namentlich in Gebirgsgegenden — können an umschriebenen Stellen der Erdoberfläche Emanationen zutage treten lassen, die in der näheren oder weiteren Umgebung nicht bemerkbar werden. „Wanderungen der Emanationen im Erdboden spielen im allgemeinen nur eine untergeordnete Rolle. Wo solche durch die Tektonik eines Gebietes oder durch künstliche Eingriffe ermöglicht wer-

Die vermeinten endemischen Schäden machen sich innerhalb der Kropfgebiete oft an ganz eng umschriebenen Orten, in bestimmten Häusern od. Häusergruppen beispielsweise besonders stark bemerkbar (Kropfhäuser, Kropfbrunnen).

den und so die Emanationsproduktion eines großen Gesteinsvolumens auf eine kleine Stelle der Erdoberfläche projiziert wird, da können durch diese Zuwanderung allochtoner Emanationen erhebliche Konzentrationen derselben auftreten." (*Borne.*)

In engen Tälern, ferner in Gebirgsschluchten, Mulden, Spalten ist die Strahlung stärker als in weiten Becken (Beobachtungen am Lünersee von *Gockel*).

Da die Bodenluft Emanationen enthält und diese, wie alle Gase, im Wasser löslich sind, so müssen sich in dem im Boden zirkulierenden Wasser Emanationen finden. (*Gockel.*)

Vollständig inaktiv ist keine Quelle, wohl aber das Wasser von frei fließenden Bächen und Flüssen, weil hier keine Emanationen mehr aus dem Boden aufgenommen, die vorhandenen aber zersetzt und an die Luft abgegeben werden. (*Gockel.*)

Aus radiumhaltigen Gesteinsmassen der Gebirge werden Teile als Gerölle in die Täler verschleppt.

Die besagte Entgasung des frei fließenden Wassers kann nicht eintreten am Grundwasserstrom.

Der Emanationsgehalt des Meerwassers ist durchwegs sehr klein. (*Knoche, Laub, Eve.*)

Erhitzen treibt Edelgase aus Wasser aus, und zwar in zu-

Herde des Kretinismus sind Ortschaften in engen Talkrümmungen, Buchten und Winkeln, in Kesseln mit engem Ausgang, in kleinen und tiefen Nebentälern und Bergspalten. (*Rösch.*)

Das Quell- und Grundwasser kann die fragliche Kropfnoxe führen und sie dem Menschen vermitteln, gleichwie Boden und Bodenluft.

Offene Bach- und Flußwässer gelten nirgends als Kropfwässer.

Gleichwohl verbreitet sich der Kropf gelegentlich an den Ufern eines in Kropfgebirgen entspringenden Flusses (*v. Wagner*, *Kratter*; Beispiel: Donau u. Po).

*Schittenhelm-Weichardt* fanden, daß der Grundwasserstrom des Lechtales bis auf weite Strecken als kropferregend angesehen werden muß.

Echter mariner Kretinismus ist nicht bekannt (*v. Wagner* und viele andere).

Kropfwasser wird durch Erhitzung auf 50—80° Celsius

nehmendem Maße bei steigender Temperatur, vollständig bei längerem Kochen.

Hingegen wird Wasser, das neben jenen Gasen auch Radiumsalze gelöst enthält, nach dem Kochen in Bälde wieder emanationshaltig. Diese „Restaktivität" von natürlichen Wässern pflegt allerdings nur einen geringen Bruchteil der Originalaktivität zu betragen. (*Kurz* u. *Schmidt*-Kreuznach.)

Gelöste Radiumsalze sowie Emanationen passieren alle Filter.

Längeres Stehen von Wasser an der Luft, besonders Schütteln mit gewechselter Luft, völlige Entgasung, Eindickung im Vakuum bei Zimmertemperatur entzieht dem Wasser Emanationen. Insoweit als Transport, Sedimentierung, Fernleitung und andere Prozeduren mechanischer und chemischer Art damit verknüpft sind, tritt dieselbe Folge ein. Kolloidale Substanzen absorbieren Emanationen.

„Vorherrschend in der Wirkung der $\gamma$-Strahlen ist durchgehend ein hemmender Einfluß auf tierische Gewebe in . . . . stoffwechselphysiologischer Hinsicht." (*P. Krause*, *Gottschalk* u. *Nonnenbruch.*)

zunehmend minder wirksam (Tierexperiment von *Wilms*), durch Erhitzung auf 100° meist unwirksam (*E. Bircher*, *Blauel-Reich* u. a. in Tierversuchen; allgemein verbreitete Annahme bei der spontanen Kropfentstehung). Kropfquellen sind nie sehr heiße Thermen.

Vereinzelte Tierversuche mit gekochtem Kropfwasser gaben ein abweichendes, nämlich nicht negatives, sondern nur abgeschwächtes Ergebnis. (*Répin.*)

Durch Filtration (an sich) wird Kropfwasser nicht unwirksam. (*E. Bircher*, *Wilms.*)

Alle nebenstehenden Vornahmen entgiften nach dem Tierversuch das Kropfwasser ganz oder teilweise (*E. Bircher*, *Wilms*, *Répin*). Transport, ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen auf größere Strecken bewerkstelligt, ferner Kalkfällung, Zusatz von kolloidalen Substanzen usw. entgiften (*E. Bircher* u. a.). Einschaltung von Hochdruck-Wasserreservoiren, längere Fernleitungen usw. können in Kropfgegenden assanierend wirken.

Die endemische Kropfbildung kommt vermutlich zur Abwehr einer primären Stoffwechselhemmung, nämlich durch vermehrten Anspruch an dissimilatorisch wirkende Hormone der (hyperplasierenden) Schilddrüse zustande. (Siehe unten S. 266.)

Gewiß können die angeführten Parallelen weder im einzelnen noch im Vereine ätiologische Beziehungen zwischen Radium und endemischem Kropf beweisen; immerhin erscheinen sie zum Teil recht auffallend, und der allgemeinere Gedanke, daß ein so offenkundig an Boden und Wasser gebundener Schaden, für den Generationen von Ärzten vergeblich eine andere greifbare Form suchten, aktinischer Natur sei, besticht um so mehr, je näher man ihm tritt. Es war daher zu erwarten, daß die Frage auch von anderer Seite aufgenommen und eingehender bearbeitet werde, woran mich persönlich die Übersiedlung aus dem steiermärkischen Endemiegebiet nach München seinerzeit behinderte. Erst anläßlich der Vorbereitung dieses Aufsatzes fand ich, daß in der Tat ein französischer Autor, der bereits mehrfach zitierte *Répin*, in den Sitzungen der Pariser Akademie der Wissenschaften vom 17. August und 19. Oktober 1908 (also etwa 1¼ Jahre nach meiner ersten Mitteilung, die ihm wohl nicht bekannt geworden ist, da die Original-Sitzungsberichte der Münchener Gesellschaft für Kinderheilkunde nicht in den Buchhandel gelangen) die Vermutung vorsichtig geäußert hat, es hänge die kropferzeugende Eigenschaft gewisser Quellwässer direkt oder indirekt mit ihrer Radioaktivität zusammen; solche wurde auf Veranlassung des Autors im Laboratorium *Curie* bei mehreren Quellen der Départements Savoie und Haute Savoie (inmitten einer starken Kropfendemie) nachgewiesen. Die stärkste Aktivität (vergleichbar jener der bekannten Heilwässer von Contrexeville und Dax) fand man bei einer angeblich von Militärrekruten zum Zwecke der Erzeugung eines dienstbefreienden Kropfes benützten Quelle bei Saint Jean de Maurienne. Mit diesem Wasser getränkte Ratten erkrankten an sehr erheblicher Struma, die *Répin* auf die Wirkung radioaktiver Substanzen zurückführt. In der zweiten Mitteilung des Autors ist von Radiothorium die Rede, das sich Wässern mitteile, die am Fuße hoher Berge nach Kontakt mit radioaktiven Mineralien aus sehr großer Tiefe zutage getreten sind.

Meines Wissens sind seither auf die Angelegenheit nur *E. Bircher* und nach der Angabe des letzteren auch *Fjellander*[1]) in Schweden und *Dedichen* in Norwegen zurückgekommen,

[1]) *E. Bircher* bringt keine Literaturnachweise. Die einzige *mir* bekannt gewordene (in der Zeitschrift Hygiea, Bd. 2, publizierte) Kropfarbeit *Fjellanders*, Endemisk struma i Husby distrikt, enthält keine der Radiumhypothese günstigen Angaben.

die in Bestätigung *Répins* in Kropfwässern einen hohen Gehalt an radioaktiven Substanzen nachgewiesen haben wollen, ferner *Löwenthal* und *E. Hesse*, ersterer in einer kurzen ablehnenden Notiz seines Lehrbuches, letzterer in einer durch Umsicht und Sorgfalt ausgezeichneten Publikation, auf die wir zurückkommen. Von *Hesse* erfährt man überdies, daß *Répin* seine Anschauung modifiziert hat. *Répin* will in der Tat die Radioaktivität später nicht mehr als direkte Kropfursache angesprochen wissen, sondern nur mehr als Hinweis auf andere Besonderheiten der betreffenden Quelle.

Man könne die kropferzeugende Eigenschaft gewisser Wässer ansprechen als „étant liée à un état physique spécial d'une substance banale, de la chaux par exemple, lui-même conditionné par la présence d'agents radioactifs" und weiter: Die Kalziumionen der Kropfwässer unterscheiden sich von jenen anderer Wässer durch irgendeine noch fragliche Besonderheit, so daß sie sich in osmotischer Hinsicht anders verhalten, nämlich leichter in das Zytoplasma eindringen und darin eine höhere Konzentration erreichen. Die Hyperkalzifikation setze den Stoffwechsel herab. Die Schilddrüse müsse nun ausgleichen usw. In der jüngsten mir bekannt gewordenen Arbeit desselben Autors, in der über die zitierten positiven Tränkungsversuche mit Kropfwasser in Paris berichtet wird, ist von Radium oder dergleichen überhaupt nicht mehr die Rede.

Meine Vermutung vom Jahre 1907 weicht insofern von *Répins* erster Hypothese ab, als dieser Radium bzw. Radiothorium für die wirksame Substanz anspricht, während meine Fragestellung stets nur *auf ein den Radiumemanationen in seiner Wirkung vergleichbares Agens* abzielte. Zu dieser vorsichtigeren Fassung war ich durch eine Umfrage bei verschiedenen Fachkollegen meines Vaters (damals Vorstand des Grazer physikalischen Institutes) gelangt, die ergeben hatte, daß von einem Auftreten von Kröpfen bei Leuten, die berufsmäßig mit der Herstellung oder Untersuchung von radioaktiven Substanzen beschäftigt sind, nichts oder wenigstens nichts Beweisendes bekannt sei. Diesem Punkte hat nun *Hesse* seine Aufmerksamkeit besonders zugewandt, im wesentlichen mit demselben negativen Ergebnis: weder bei biologischen Experimenten am Tier, noch bei der therapeutischen Verwendung von Radium am Menschen, noch in der Radiumindustrie, noch in wissenschaftlichen Laboratorien, weder bei massiver, akuter noch bei abgeschwächter, chronischer Exposition erwachsener Menschen sei eine kropferzeugende Eigenschaft des Metalls oder seiner Zersetzungsprodukte auffällig geworden. *Hesse* hat weiter die geographische Verbreitung des end. Kropfes in Sachsen einerseits und jene der radioaktiven Wässer anderer-

seits miteinander verglichen. Während sich, wie er berichtet, auf den ersten Blick dabei auffallende Übereinstimmung zeigte (Vogtland und westliches Erzgebirge), fand sich in anderen Landesteilen nichts derartiges. Auch jene Übereinstimmung deutet nun *Hesse* dahin, daß Kropf einerseits und Radioaktivität des Wassers andererseits Attribute der höher liegenden und gebirgigen Gegenden Sachsens seien, aber nicht in direkter gegenseitiger Abhängigkeit stehen. Außerhalb Sachsens lägen die Verhältnisse ähnlich: teilweise Übereinstimmung (Taunus Sudeten, Böhmisches Erzgebirge, Steiermark), teilweise Inkongruenz im einen, wie im anderen Sinne (Kropfendemie ohne radioaktive Wässer im Norden Württembergs, in Baden, im Spessart und Harz, in den Vogesen, in den zentralen Teilen der Schweiz, im Berner Oberland, Wallis, Dauphiné, in den italienischen Alpenländern; radioaktive Wässer ohne Kropfendemie im Gasteiner Tal, in der Umgebung von Neapel usw.). *Hesse* meint, daß diese seine Angaben manche Ergänzung und vielleicht auch Berichtigung[1]) erfahren, seine Schlüsse aber davon nicht berührt werden würden. Selbst die Möglichkeit einer untergeordneten, nur begünstigenden Rolle des Radiums bei der Kropfgenese will *Hesse* ablehnen.

Ich habe versucht, mich über die einschlägigen Verhältnisse in Bayern zu informieren. Die Angaben von *Ammons* aus dem Jahre 1910 werden durch Mitteilungen *Henrichs* ergänzt, der mir als besonderer Sachkenner überdies briefliche Auskünfte zu erteilen die Freundlichkeit hatte. Hiernach treten in Bayern Uran- (und Thorium-) Mineralien, namentlich Uranglimmer, und damit auch radioaktive Wässer von erheblicher Wirksamkeit (100 bis 300 Machéeinheiten) fast durchweg auf in den Granit- und Porphyrgebieten, hingegen nicht in den Kalk- und Dolomitregionen. Erstere liegen, wie die Karte nach *v. Ammon* zeigt, fast nur östlich und nördlich von Naab und Donau, im Bayerischen Wald, Oberfranken und der Oberpfalz. Während im Bayerischen Wald einzelne Bezirke, besonders Passau, Wegscheid, Wolfstein, Regen, Viechtach nach *Schittenhelm-Weichhardt*, mittelstark bis stark von end. Kropf betroffen sind, gilt dies nicht von irgendwelchen Bezirken der Oberpfalz, noch von

[1]) *E. Bircher* erwähnt eine radioaktive Quelle in seinem Wirkungsgebiete. Im Wallis findet sich an der Grenze bei St. Maurice die zweitstärkste radioaktive Quelle der Schweiz. Im übrigen fehlt auch in diesem Lande noch eine systematische Durchforschung der Wässer (gefällige briefliche Mitteilung von Prof. *Gockel*-Freiburg, Schweiz).

Oberfranken. Umgekehrt zählen sehr stark betroffene Kropfgebiete, nämlich die von Oberbayern und Schwaben, nicht zu jenen mit radiumführenden Mineralien und erheblich emanationshaltigen Quellen. Somit gilt auch für Bayern, daß von einer gesetzmäßigen Deckung nicht die Rede sein kann.

Die Argumente *Hesses* sind großenteils recht überzeugend, und es liegt mir fern, die *Répinsche* Radiumhypothese dagegen in Schutz nehmen zu wollen; doch möchte ich bemerken, daß in obiger vergleichender Zusammenstellung gewisse Einwände gegen *Hesse* enthalten sind, und weiter, daß sich *Hesse* in einem Punkte mit Sachkennern in Widerspruch setzt. Die von radioaktiven Gesteinen ausgehende Strahlung und die in die Luft übertretenden Emanationen sind nach ihm zu gering, als daß sie einen Einfluß auf den Organismus ausüben könnten[1]). *Gockel* hingegen meint (Seite 237), daß die Ionisation der freien Atmosphäre, *also ein wesentlicher klimatischer Faktor,* zum Teil durch die vom Boden ausgehende Strahlung der radioaktiven Stoffe bestimmt werde, und daß letztere auch auf den menschlichen Körper direkt einwirken, also auch für den Arzt Interesse bieten. Solches berichtet der Autor zudem unter Bezugnahme auf Strahlungen, die drei Ionen pro Kubikzentimeter und Sekunde erzeugen, entsprechend einem mittleren Gehalte von $3 \times 10^{-12}$ g Radium im Gestein; der *Büchner*sche Mittelwert für das Gestein in Deutschland beträgt aber schon das Doppelte und jener in manchen Gebirgsgegenden noch weit mehr. Richtig ist, daß bei der experimentellen Erforschung der biologischen Strahlenwirkungen und bei der Strahlentherapie Intensitäten von anderer Größenordnung angewendet werden.

Wenn schon hinsichtlich des Radiums und seiner geologischen Verbreitung die Kenntnis noch Lücken aufweist, so gilt dies in vermehrtem Maße für die anderen radioaktiven Stoffe, von denen vielfach nur feststeht, daß sie weder im Gestein, noch in den Wässern, noch in der Atmosphäre mit dem Radium und seinen Derivaten parallel gehen (*Moureu*). Zur Prüfung, ob solche Strahlungen etwa mit endemischen Krank-

---

[1]) *Hesse* hätte sich nur die mit dem Trinkwasser aufgenommenen Emanationen als Schadensursache denken können, sofern sich eine Gesetzmäßigkeit in der Verbreitung von Wasseremanationen und Kropf herausgestellt hätte; m. a. W.: es wäre für ihn bloß eine „Nurwassertheorie" des Kropfes in Betracht gekommen, was nach dem oben Gesagten die *Répin*sche Hypothese ohne weiteres zu Falle bringen mußte.

heitsschäden in Beziehung stehen, reichen die heutigen Feststellungen nicht entfernt aus.

Als Quelle von γ-Strahlungen an der Erdoberfläche kommt neben den im Boden enthaltenen radioaktiven Stoffen und den in der Atmosphäre vorhandenen Zersetzungsprodukten ihrer Emanationen auch eine Strahlung kosmischer Natur in Betracht, deren Ursprung noch strittig ist (*Gockel, Braun, Chauveau*). Auch *Meyer-v. Schweidler* berichten über diese außerterrestrische oder „Heßsche Strahlung", die nach *Kolhörster* eine 7 mal größere Durchdringungsfähigkeit als die γ-Strahlen des Radium C hätten, und für deren Quelle am ehesten der in der Stratosphäre angesammelte kosmische Staub in Betracht komme. Während der Anteil dieser Strahlung an der Ionisierung von Luft in geschlossenen Gefäßen sowie auch in der Atmosphäre nahe dem Erdboden nur gering ist, würde er in der Höhe von etlichen 1000 Metern schon weit dominieren. Daß die Heßsche Strahlung etwas mit endemischen Schäden vermeinter Art zu tun habe, ist schon deshalb sehr unwahrscheinlich, weil letztere bekanntermaßen in Höhen von 1000 bis 1500 m allenthalben abnehmen und darüber hinaus keine Verbreitung mehr finden.

Nach Art der Becquerel-Strahlen wirksam sind bekanntlich auch die ultravioletten Lichtstrahlen.

Vorläufig zusammenfassend möchte ich sagen: Um Radiumwirkungen dürfte es sich bei der Erzeugung von end. Kropf und Kretinismus wahrscheinlich[1]) nicht handeln. Die Vermutung,

---

[1]) Eine gewisse Reserve dürfte am Platze sein schon angesichts der Möglichkeit, daß lang andauernde Einwirkung auch sehr geringer Radiummengen auf irgendeinem *indirekten* Wege den Schaden herbeiführe. Den Andeutungen *Répins* (siehe oben) füge ich folgendes hinzu: Unter den etlichen hundert Hypothesen zur Kropfgenese, die *Scholz* in seiner fleißigen Arbeit zusammenstellt, findet sich auch eine von *Maumené* referiert, wonach der Gehalt des Trinkwassers an Fluor (freiem ?) maßgebend wäre. In Wölsendorf, an der Grenze des nach der *Schittenhelm-Weichardt*schen Rekrutenkarte erheblich von Kropf befallenen oberpfälzischen Bezirkes Naumburg findet sich ein den dortigen Bergleuten sowie den Mineralogen seit langer Zeit bekannter, eigenartig gefärbter und merkwürdig riechender Flußspat, der „Stinkfluß". *Henrich* konnte erweisen, was man schon vermutet hatte, daß dieser Geruch des Minerals von freiem Fluor herrührt, und es weiterhin sehr wahrscheinlich machen, daß Radiumemenationen aus Flußspat das Element abzuspalten vermögen; die Gegend ist Fundort von radiumhaltigen Erzen. Es liegt mir vollkommen fern, durch Fusion von *Maumenés* und *Répins* Meinungen auf solche Grundlage eine neue Hypothese zu begründen, möchte aber an Hand dieses Beispieles darauf hinweisen, daß man bei der Wirkung des Radiums auf Mensch und Tier auch an diverse Zwischenglieder zu denken hätte.

An dieser Stelle führe ich noch eine eigene, in ganz anderer Richtung liegende, Beobachtung an, die vielleicht Interesse findet, die nämlich auf eine Beeinflussung von Schilddrüsenhormon durch einen in Endemiegegenden wirksamen atmosphärischen (?) Faktor hinweist. Seit vielen

daß andere ortsgebundene aktinische Wirkungen („nach Art jener des Radiums" Verf. 1907) im Spiele seien, kann das vorliegende Tatsachenmaterial weder widerlegen noch erweisen, wohl aber stützen.

Unter solchen Umständen wird es sich immerhin vielleicht lohnen, zu erwägen, wie bei probeweiser Annahme eines derartigen ätiologischen Momentes die sonstigen Entstehungsbedingungen und weiter die Pathogenese der beiden besagten endemischen Schäden gedacht werden können.

---

## *Kropf und Kretinismus.*

In einer umfangreichen jüngsten Bearbeitung der kretinischen Entartung vertritt *Finkbeiner* die Meinung, es sei der

Jahren in einem Kropf- und Kretinenbezirke Tirols ansässig, habe ich im Jahre 1912 bei der Einrichtung einer privaten, ländlichen Hausapotheke dortselbst eine gewisse Menge von Thyreoidintabletten der Firma Burrough, Welcome & Co. in Verwahrung gebracht. Das Mittel erwies sich, etwa 10 Jahre später an dortigen Kretinen geprüft, vollkommen unwirksam. Dies schien mir nicht auffallend, da einerseits auch eine sonst wirksame Schilddrüsensubstanz bei jenem Zustande einen sinnfälligen Effekt selbst hinsichtlich des Wachstums Jugendlicher (um das es sich hier handelte) gelegentlich vermissen läßt, und da anderseits die Notwendigkeit, *frische* Präparate zu verwenden, mehrfach betont wird. Es zeigte sich nun aber, daß die in Tirol verwahrten Tabletten auch an anderen, und zwar äußerst empfindlichen Objekten geprüft nicht die Spur einer Wirkung sehen ließen. Ich behandelte damit in München ganz erfolglos zwei Geschwister mit Kropf und sporadischer, endemischer Taubstummheit sowie Myxödem, deren Aussehen und Körpermaße, wie mir seit Jahren bekannt ist, auf spezifische Therapie überaus prompt reagieren. Das Merkwürdigste aber schien mir, daß die aus derselben Sendung stammenden, auch seit 1912, aber *nicht in Tirol, sondern in München* verwahrten englischen Tabletten noch bis in die jüngste Zeit in anscheinend unvermindertem Maße der Behandlung hypothyreotischer Zustände verschiedener Art dienen konnten.

Ich habe aus diesem Anlasse darüber experimentiert, wie sich Thyreoidin-Präparate verhalten, wenn man sie der Einwirkung intensiver Radiumbestrahlung aussetzt. In der Münchener Residenzapotheke hergestellte, sehr brauchbar gefundene Tabletten verwende ich seit Jahren als zuverlässigstes Mittel gegen gewisse Formen von chronischer Obstipation von Kindern mit und ohne sinnfällige Hypothyreose. Diese Tabletten hatten keinerlei Effekt in solcher Richtung mehr, nachdem sie durch mehrere Stunden neben einer 10 mg Radiumbromid enthaltenden Kapsel gelegen hatten. Dies kann nicht verwundern, wenn man erfährt, daß *Becquerel*-Strahlen nach *Hardy* und *Willcock* sowie nach *Jorisson* und *Ringer* Jod aus seinen organischen Verbindungen, auch aus dem stabilen Jodoform abspalten.

Die Frage, ob diese Beobachtungen zur Ätiologie des endemischen Kropfes beitragen können, möchte ich offen lassen.

*Zusammenhang zwischen end. Kropf und end. Kretinismus unerwiesen;* es handle sich bei solchen Annahmen mehr „um gefühlsmäßige und oberflächliche Schätzungen" als um zahlenmäßige Unterlagen; „die ganzen bisherigen Statistiken über das Vorkommen von Kropf und Kretinismus seien wertlos"; „ohne allen Grund" sei der Lehre vom Kretinismus das Bleigewicht der Kropftheorie angehängt und jener dadurch eine falsche Richtung gegeben worden. *Finkbeiner* steht nicht an, zu behaupten, „daß das Verhältnis der Strumose zum Kretinismus ganz ähnlich sei, wie das Verhältnis zwischen Kretinismus und Skrophulose. Sowohl Kropf wie skrophulöse (tuberkulöse) Erscheinungen sind bei Kretinismus durchaus keine Seltenheit, haben jedoch mit dem Wesen der kretinischen Degeneration nichts zu tun" (l. c. Seite 3, 17, 365). Hiernach wäre es ein von vornherein verfehltes Unternehmen, die Ätiologie des end. Kropfes und des Kretinismus von einem gemeinsamen Gesichtswinkel aus zu behandeln, welche Absicht schon der Titel dieser Mitteilung verrät. Ich muß daher rechtfertigend bemerken, daß ich mir die Auffassung *Finkbeiners* nicht zu eigen machen, ja überhaupt nur von dem Standpunkte aus würdigen kann, daß die scharfe Einstellung des Autors auf seine durch mühevolle und schätzbare anthropologisch-osteologische Studien gestützte eigene Lehre nach anderer Richtung hin des objektiven und nüchternen Urteils beraubt hat.

Ich will mich nicht auf das freilich fast einstimmige Urteil anderer Sachkenner berufen, sondern lieber *Finkbeiners* Verlangen nach *ziffernmäßigen Belegen für die engeren Beziehungen zwischen Kropf und Kretinismus* auf Grund meiner Erfahrungen an den Kinderkliniken in Graz und in München zu erfüllen trachten. Hier wie dort sahen wir nicht selten echte end. Kretins aus den nahen Kretinendistrikten oder suchten solche auch wohl in ihrer Heimat auf. Um dieses vielfach mit allen üblichen Behelfen der Klinik sorgfältig studierte Krankenmaterial obbesagtem Zwecke dienstbar zu machen, verwendete ich ein jüngst in Gemeinschaft mit Dr. *v. Seht* ausgearbeitetes Verfahren. Selbes ermöglicht, an Stelle der üblichen mehr oder weniger willkürlichen Angaben oder Schätzungen über die Häufigkeit des Zusammentreffens zweier Krankheitszustände eine objektive Maßzahl zu setzen, die aussagt, um wieviel mal die tatsächlich *gefundene* Häufigkeit des Zusammentreffens größer bzw. kleiner ist als die unter der Annahme, daß reiner Zufall walte, *aus der Wahrscheinlichkeitsrechnung sich ergebende.*

Wird die Zufallsziffer der Kombination an hinreichend großem Material deutlich überschritten oder, mit anderen Worten, ist jene Maßzahl größer als 1, dann zwingt dies zur Annahme einer gewissen Beziehung zwischen beiden Zuständen, die ohne jede Präjudiz über die Natur der Beziehung allgemein als „Syntropie" bezeichnet wurde. Ein nahe verwandter älterer Begriff ist der der Korrelation (auch Assoziation), der aber nach *F. N. Exner* mehr für den Zusammenhang zwischen zwei *veränderlichen* Größen, also zwei Reihen von Werten, nicht von Einzelwerten verwendet wird.

Sowohl der Syntropieindex als die verschiedenen schon früher in der Forschung viel gebrauchten Assoziations- und Korrelationsmaßzahlen können somit als geeignete arithmetische Ausdrucksformen für etwaige Beziehungen zwischen end. Struma und Kretinismus, wie sie sonst namentlich auf Grund geographisch-statistischer Erhebungen angenommen, von *Finkbeiner* aber in Zweifel gezogen wurden, dienen. Aus meinem Gesamtmaterial berechnet[1]) sich nun für das Faktorenpaar Struma — end. Kretinismus ein Syntropieindex von 41,6; *das heißt 41mal häufiger wurden die beiden Zustände an einem Individuum vereint angetroffen, als zu erwarten gewesen wäre, wenn sie miteinander (direkt und indirekt) nichts zu tun hätten.* Der Wert ist ein ungewöhnlich hoher. *Nur einmal unter 351 darauf geprüften Fällen konnte ein noch etwas höherer angetroffen werden.* Werte von dieser Größenordnung finden sich nach unserer Erfahrung nur bei Zuständen, deren engste Beziehungen längst notorisch und fast durchweg kausaler Natur sind, wie etwa Polyarthritis — Endokarditis — Chorea usw. Der nach *Yules* Formel berechnete Assoziationskoeffizient für dasselbe Paar beträgt 0,997, nähert sich also dem theoretischen Höchstwert (1) in außerordentlichem Maße. Damit ist ziffernmäßig erwiesen, *daß die beiden Zustände einen fast maximalen Grad von Syntropie* (Korrelation) *aufweisen.*

*Finkbeiner* vergleicht, wie oben zitiert, das Zusammentreffen des end. Kretinismus mit der Struma, seinem Zusammentreffen mit der Skrophulose. Da letzterem Zustande natürlich an unserem Kindermaterial gleichfalls stets Interesse zugewandt wurde und seine Manifestationsperiode ungefähr in das Alter fällt, in dem uns die Kretinen zugeführt worden sind, schien es nützlich, auch über das Faktorenpaar Skrophulose –

---

[1]) Methodik siehe am angegebenen Orte.

end. Kretinismus vergleichend Ziffernmäßiges zu erheben. Der Syntropieindex beträgt 1,2, der Assoziationskoeffizient 0,1; beide Maßzahlen nähern sich sehr jenen Grenzwerten (1 bzw. 0), unterhalb deren geradezu ein Auseinanderstreben, ein wechselseitiges Sichablehnen der Faktoren (eine Dystropie) zu erschließen ist[1]).

Wenn sich somit wohl engste Beziehungen des end. Kretinimus zum Kropfe, aber durchaus nicht zur Skrophulose ziffernmäßig nachweisen lassen, was nur Wenige überraschen wird, so ist damit noch gar nichts über das Wesen dieser Beziehungen gesagt. Die Indizes erhellen nur den Grad, nicht die Natur von Syntropien. Solche können, wie anderen Ortes ausgeführt wurde, rein äußerliche (ja bloß scheinbare) oder innerlich begründete sein, in letzterem Falle indirekte oder direkte. Bei so extremen Zahlenwerten, wie sie Kropf und Kretinismus bieten, scheiden freilich manche dieser Möglichkeiten nach unserer Erfahrung von vornherein aus, und es kommt nur mehr zweierlei in Betracht: Die beiden Glieder des Paares müssen entweder in der einen oder in der Gegenrichtung kausal voneinander abhängen, oder aber sie sind beide parallele Folgen eines übergeordneten dritten Momentes. Damit hat uns der Versuch einer logischen Ableitung aus ziffernmäßig ausgedrücktem Beobachtungsergebnis auf den Kernpunkt des heutigen Widerstreites in der Pathogenese des Kretinismus geradeswegs hingeführt. Bekanntlich stehen sich hier die sogenannte monistische und die dualistische Auffassung gegenüber. Erstere deckt sich ziemlich mit der thyreogenen Theorie, die im großen und ganzen besagt: Kropfige Entartung der Schilddrüse erzeugt auf dem Wege einer hypo- (*Kocher* und viele Nachfolger), einer hyper- (*Hotz*) oder „dysthyreotischen" Funktionsstörung den end. Kretinismus, letztere läuft auf die in ihrer heutigen Gestalt von *H. Bircher* begründete Lehre hinaus, „die zu Struma führenden Schädigungen seien (nebenher) auch imstande, den Kretinismus zu erzeugen".

Die Hauptstütze für die hypothyreotische Theorie des Kretinismus war die bekannte Feststellung von Chirurgen und Experimentatoren, daß bei Mensch und Tier die operative Entfernung der Schilddrüse ein Krankheitsbild hervorruft, das

---

[1]) *v. Kutschera*, der weit über 1000 kretinische Kinder kennen lernte und behandelte (wohl bedeutend mehr als die anderen neueren Autoren, mit wenigen Ausnahmen, zusammengenommen), sah in *zwei typischen* Fällen, also auch nur höchst selten, die „Komplikation" mit Skrophulose.

Zeichengemeinschaft mit dem end. Kretinismus aufweist. Diese Zeichengemeinschaft zwischen thyreopriver Kachexie und end. Kretinismus schrumpfte freilich bei schärferem Zusehen erheblich zusammen.

Auch die beim Kretinismus mit Schilddrüsensubstanz erzielten Behandlungserfolge werden kaum weiterhin als „glänzende" Bestätigung der thyreogenen Theorie gelten dürfen, da sie nicht allein in mancher Richtung vieles zu wünschen übriglassen, sondern auch ziemlich zwanglos auf ganz anderer Basis oder als „unspezifische" erklärt werden können (vgl. das Beispiel des sicher nicht thyreopriven Mongoloides). Man wird freilich den monistischen (=unitarischen) Standpunkt gegen solche Einwände in Schutz nehmen können durch den Hinweis darauf, daß ein thyreogener Schaden naturgemäß keineswegs gleiche Folge zeitigen wird, wenn er im einen Falle als habitueller Faktor von den frühesten Stadien an die Entwicklung begleitet und somit manche Organsysteme in noch unausgereiftem Zustande trifft, im anderen Falle aber brüsk über den fertigen Organismus hereinbricht. Gleichartige Schäden, die in verschiedenem Entwicklungszustande einwirken, vermögen doch so differente Krankheitsbilder zu erzeugen, daß man lange Zeit gar nicht auf den Gedanken kam, es könnte sich um ätiologisch verwandte Dinge handeln (siehe Barlow-Skorbut, Jaksch-Hayemsche perniziöse Anämie, Dermatitis Ritter—Impetigo usw.). Freilich wird uns von einem ab origine wirksamen Schilddrüsenschaden, nämlich von der Thyreoplasie bzw. dystopischen Hypoplasie der Schilddrüse, gesagt, daß sie andere (*Dieterle*), ja daß sie „in fast allen Einzelheiten gerade entgegengesetzte" (! *Finkbeiner*) Skelettveränderung bewirke wie der end. Kretinismus. Ich kann mir hierüber kein eigenes Urteil bilden, und es liegt auch nicht in meiner Absicht, hier alle Argumente gegeneinander abzuwägen, die für und gegen die dualistische Auffassung[1]) sprechen, zumal es für den Hauptzweck dieser Zeilen, auf ein noch wenig beachtetes äußeres ätiologisches Moment hinzuweisen, wenig darauf ankommt, ob dieses Moment auf dem Umwege über die Schilddrüse oder auf anderen Wegen wirksam wird. Nötig ist es hingegen, der noch verbreiteten, aber vorgefaßten Meinung entgegenzutreten, es müsse das Symptom Kropf auf einen primär in der Schilddrüse sitzenden Schaden hinweisen und ein kropferzeu-

[1]) Interessenten seien auf die vortrefflichen Ausführungen von *Wieland* (Handbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. Bd. I. 1923) verwiesen.

gendes Gift seinen Angriffspunkt unmittelbar an der Schilddrüse haben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß ein solches Agens an ganz anderer Stelle, vielleicht sogar gleichzeitig an allen Körperzellen angreife, daß die Schilddrüse bestimmungsgemäß zum Ausgleich einer so zustande gekommenen Störung herangezogen, somit funktionell mehr belastet werde und einer Art von Aktivitätshyperplasie verfalle, wofür der Kropf sichtbarer Ausdruck ist. Dafür spricht nebst histologischen Befunden (Analogie zu Bildern über die hyperplastisch gewordene laktierende Milchdrüse!) meines Erachtens insbesondere der völlig ausgeglichene, zeitlebens stationäre Zustand des fraglichen Systems bei sehr vielen Kropfträgern in Endemiegebieten[1]). Wenn nun auch eine weitere Zunahme der Ansprüche an die (oder eine) Schilddrüsenleistung unter Umständen zur Erschöpfung und Erkrankung des Organs und damit weiterhin zu echt thyreogenen Schäden in verschiedenen Teilen des Körpers führen mag, so müssen doch alle diese Teile gleichfalls unter dem fortwirkenden und verstärkten Einfluß der besagten ursprüngichen Noxe stehen, also in doppelter Hinsicht Schaden haben. *Hiernach gibt die* von den Sachkennern allseits günstig aufgenommene *Lehre vom Kompensationsstatus in den leichteren Fällen des end. Kropfes einer streng monistischen Pathogenese überhaupt keinen Raum.*

Von den ehemaligen Anhängern der thyreogen-monistischen Lehre des Kretinismus bekennt sich *Wegelin* als abgefallen, während andere wenigstens zugeben, daß der Blödsinn der Kretinen der Schilddrüsenerkrankung koordiniert sein könne (*v. Wagner*), daß die pathologische Histologie der letzteren gegen jene Lehre spreche usw.

---

[1]) *Wegelin* macht gegen die Annahme einer Hyperplasie durch vermehrte Inanspruchnahme als Grundlage des end. Kropfes geltend, daß man in Kropfländern sehr häufig auch angeborene Struma finde, die solchen Ursprunges nicht sein könne, da ja die Schilddrüse des Neugeborenen nach *Baumann* meist kein Jod enthalte, also gar nicht funktioniere und somit auch nicht durch Mehrleistungsansprüche hyperplasieren könne. Hierbei scheint mir nicht berücksichtigt, daß nach *Wolff* und *Thomas* die endokrinen Organe des Fötus zwar unter normalen Umständen nicht funktionieren, aber doch funktionsfähig sind, und daß sie in Tätigkeit treten, wenn die entsprechenden Organe der Mutter absolut oder relativ Unzureichendes leisten. Solches dürfte aber hinsichtlich der Schilddrüse von Schwangeren in Kropfgegenden oft der Fall sein, deren Leibesfrüchte also sehr wohl leistende und bei der Geburt hyperplastische Schilddrüsen haben können.

*Endogene Faktoren beim Kropfe.*

Ist der Kropf eine erbliche Krankheit oder nicht?

Die Frage wurde oft, aber in der Regel nicht sehr sachkundig diskutiert. Anders in zwei jüngeren Arbeiten, jener von *Riebold* und besonders in jener von *Siemens*. Die Schwierigkeit des Themas wird dadurch beleuchtet, daß auch die Meinungen dieser beiden Forscher erheblich auseinandergehen. *Riebold* kommt zum Schluß, daß der Kropf erblich sei. Als Beleg führt er namentlich das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, das familiäre Auftreten, das Fehlen äußerer Reizursachen und das Vorkommen mendelnder Zahlenverhältnisse an. *Siemens* läßt mit vollem Rechte keines dieser Argumente gelten und findet seinerseits Gründe, die gegen die Erblichkeit „des Kropfes" sprechen: Sein endemisches Auftreten, die Beteiligung von Tieren an solchen Endemien, die experimentelle Erzeugbarkeit durch Kropfwassertränkung, die zeitlichen Intensitätsschwankungen der Endemien und das Vorkommen von Kropfepidemien. Letzteres stützt *Siemens* namentlich auf die bekannte Mitteilung von *Hancke* über ein Vorkommnis an der Garnison von Silberberg in Schlesien vom Jahre 1819. Der dafür mehrfach gewählte Ausdruck „Epidemie" ist meines Erachtens wenig glücklich; es handelt sich um eine (teilweise allerdings in recht kurzer Frist manifestierte) Massenwirkung der *endemischen* Kropfnoxe, und nur, wer annimmt, daß diese eine mikrobielle sei, wird bei genauerer Prüfung des Sachverhaltes vielleicht an der „Epidemie" festhalten. In der Tat meint auch *Siemens*, ohne die Annahme eines pathogenen Organismus bei der Entstehung des end. Kropfes nicht auszukommen, offenbar unter dem Eindruck der Schriften von *Ewald, Schittenhelm-Weichardt* usw. stehend. Schon daraus erhellt, daß sich *Siemens* bei der Ablehnung der Erblichkeit *nur auf den end. Kropf* bezieht; hinsichtlich des sporadischen Kropfes gelangt er auf Grund seiner Feststellungen an einer durch sechs Generationen verfolgten Deszendententafel zum gegenteiligen Ergebnis (also im Prinzip zum gleichen wie *Riebold*), nämlich zur Annahme, daß es Formen des sporadischen Kropfes gibt, deren Ursache in einer genotypischen Anlage zu suchen ist. Gerade diese Diskrepanz führt den Autor zum Schluß, daß es sich beim endemischen und sporadischen Kropf um Symptome zweier verschiedener Schilddrüsenerkrankungen handelt. Wenn dies zutrifft, dann ist die obige Fragestellung — sowie jede, die von

„dem Kropf" als einem einheitlichen Krankheitszustand spricht — verfehlt, und wir fragen nun besser:

Ist der end. Kropf Symptom einer erblichen Krankheit?

Prüft man die von *Siemens* gegen die Erblichkeit des end. Kropfes angeführten Gründe, so wird man finden, daß diese Gründe zumeist eigentlich nur gegen ein genotypisches (oder wie man heute nach dem Vorschlag dieses Autors sagt, idiotypisches) Moment als *selbständige und alleinige Ursache* sprechen, nicht aber gegen die *Mit*wirkung eines solchen bei der Krankheitsentstehung, wie sie etwa für die (nach *Siemens*) sogenannten *idiodispositionellen* Infektionskrankheiten angenommen wird. Es bleibt auch angesichts der so sinnfälligen Wirksamkeit des ortsgebundenen, also sicher äußeren Schadens durchaus die Möglichkeit offen, daß hereditäre Momente beim end. Kropf eine Disposition schaffen, auf deren Grundlage ektogene Faktoren die Krankheit dann erzeugen, wie es schon gelegentlich angenommen wurde und auch im folgenden vertreten werden muß. Vermeintes Zusammenwirken innerer und äußerer Momente, wovon bald dieses, bald jenes *mehr* den Ausschlag zu geben scheint, ist ja unzweifelhaft die Regel bei der Krankheitsentstehung im allgemeinen, und die extremen Fälle in der einen oder in der anderen Richtung, in denen diese oder jene der beiden Komponenten den Nullwert erreicht, sind die Ausnahmen. Sofern man sich von dem Sprachgebrauch nicht allzu weit entfernen will, wird man aber den Ausdruck „Erbkrankheit" oder ähnlich unbedingt nur für solche Fälle anwenden, in denen der idiotypische Faktor stark überwiegt[1]). Da dies beim end. Kropf niemand annehmen wird, werden wir die obige Frage (mit *Siemens*) unbedingt verneinen und weiterhin unsere Aufmerksamkeit folgenden Dingen zuwenden:

a) Läßt sich ein idiotypisches Moment beim end. Kropf erweisen? Wenn ja:
b) In welchem Ausmaß wirkt jenes bei der Entstehung des Kropfes mit?
c) Wie verhält sich der Erbgang?
d) Welches ist der Ursprung des idiotypischen Momentes?

---

[1]) Bekanntlich ist die Voraussetzung der Erkrankung von Kindern an Scharlach eine angeborene und höchst wahrscheinlich idiotypische Disposition, die vielen Menschen abgeht. Deshalb wird aber niemand den Scharlach als eine Erbkrankheit bezeichnen wollen.

ad a) Außerhalb und besonders innerhalb von Endemiebezirken sind jedem Arzte Fälle von familiärer Kropfhäufung bekannt, die den Eindruck von Erblichkeit in hohem Maße erwecken, und leicht kann man Stammbäume gewinnen, die dies zu bekräftigen, ja einen bestimmten Erbgang geradezu schulmäßig zu exemplifizieren scheinen. Solche mehr oder weniger ausgewählte Vorkommnisse sind in dieser Richtung aber nicht beweisend, um so weniger natürlich, je verbreiteter das Übel in der Gegend ist. Irreführungen vermeinter Art erläutert *Siemens* an Stammbäumen über das Vorkommen von „Tod im Felde" u. dgl. Wenn die Frequenz des end. Kropfes manchen Ortes auf über 60%, ja auf gegen 100% ansteigt (wie es in Bayern und besonders in der Schweiz vorkommt, zum mindesten bei Schulkindern, bei denen sich dem end. Moment offenbar ein in der Entwicklungsphase gelegenes Moment beigesellt), dann wird man mit solchen Schlüssen sehr zurückhaltend sein müssen.

Um verläßliche Anhaltspunkte zu gewinnen, könnte man etwa statistische Erhebungen über die Kropffrequenz bei Geschwistern von Kropfträgern und vergleichend bei kropffreien Individuen desselben Bezirkes anstellen. Solches ist anscheinend noch nicht geschehen; doch geben *Schittenhelm-Weichardt* an, daß sie in bayrischen Kropfgegenden sehr oft das Befallensein von Geschwistern richtig voraussagen konnten, wenn sie hochgradige Strumen bei Schulkindern angetroffen hatten. Genau denselben Eindruck gewann ich in Graz, ohne die so nötigen ziffernmäßigen Belege bringen zu können.

In München bot sich mir eine andere Gelegenheit, einigen Aufschluß zu erhalten. Ich sehe hier seit 18 Jahren viele ansässige und durchreisende auswärtige Kinder vor und nach einem mehrwöchigen Kuraufenthalt oder einer Sommerfrische im bayrischen Hochland, das ja fast durchweg mehr oder weniger von dem end. Kropfschaden befallen ist. Auf solche Aufenthalte reagieren nun nicht wenige Kinder mit leichten oder deutlichen Schilddrüsenschwellungen, die zumeist schon den Müttern auffallen, und die in der Folge meist spontan (was, nebenbei bemerkt, mit der infektiösen Theorie schlecht vereinbar sein dürfte) oder auf Jodgebrauch zurückgehen. Diese „*Sommerfrischkröpfe*" scheinen mir seit einer Reihe von Jahren besonders geeignete Objekte zur Prüfung gewisser Fragen aus der Kropfpathologie, und hierüber kann ich einige zwar nicht imposante, aber doch wohl beachtenswerte Daten bringen.

1. Von den 72 Fällen von Sommerfrischkropf, über die ausreichende Notizen vorliegen, scheide ich die in Pubertät stehenden Knaben und Mädchen aus. Es bleiben 65 Fälle übrig, wovon fast die Hälfte auf die Kleinkindheit entfällt. Unter diesen 65 Fällen befanden sich 28 Geschwister. Unter einer gleichen Zahl von wahllos zur Kontrolle herangezogenen Heimkehrern ohne Kropf zähle ich 8 Geschwister.

2. Über das Vorkommen von Kröpfen (überhaupt, besonders auch sporadischen) in der Blutsverwandtschaft befragt, gaben die Mütter jener 65 Sommerfrisch-Kropfkinder 1,8 mal *häufiger* eine bejahende Antwort als die Mütter der halsschlanken Heimkehrer.

3. Unter den 65 positiven Fällen befindet sich ein ♀♀ Zwillingspaar, zur Zeit der Untersuchung 4 Jahre alt. Die Reaktion der beiden sicher eineiigen Zwillinge (sie werden durch farbige Maschen unterschieden!) war nach Maß und Art (ziemlich tiefsitzende, vorwiegend rechtsseitige Struma) absolut dieselbe. Ein anderes Zwillingspaar kenne ich als ansässig im Endemiegebiet und kann von dessen Strumen dasselbe aussagen.

4. Neben den auf die end. Noxe deutlich reagierenden Kindern wurden mir von den Heimkehrern (wie auch von oberbayrischen Ansässigen) sehr oft wenig altersverschiedene Geschwister gezeigt, die jederzeit denselben Aufenthalt, dieselbe Nahrung genommen, dieselbe Lebensweise geführt, dieselbe Pflege genossen hatten, mit einem Worte — soweit dies überhaupt erreichbar ist — derselben Umwelt exponiert gewesen waren, die sich aber gegen das Kropfgift dauernd vollkommen refraktär erwiesen. Dies spricht nicht etwa *gegen*, sondern in gleicher Weise wie die voranstehenden Erfahrungen *für* ein im Spiele befindliches echt erbliches Moment[1]). „Was nicht aus der Umwelt stammt, stammt eben aus der Erbmasse; eine dritte Ursachengruppe gibt es einfach nicht.“ *(Lenz.)*

ad b) Die Abstufung des positiven Ausschlages nach quantitativer Richtung in gleichem endemischen Milieu läßt an das *Vorkommen wechselnder Grade von erblicher Disposition zur Kropfbildung denken,* desgleichen der Umstand, daß die Frequenz des end. Kropfes allem Anschein nach mit der Intensität des äußeren ortsgebundenen Schadens steigt und fällt[2]). Man

---

[1]) Über weitere Wahrnehmungen an den Sommerfrischkröpfen wird noch zu berichten sein.

[2]) Dieses Argument wäre nur dann minder verwertbar, wenn sich herausstellen würde, daß in Endemiezentren nicht allein der ektogene

gewinnt den Eindruck, daß der ektogene und der endogene Schaden, die das Übel im Verein hervorbringen, nach ihrem Ausmaße bei gleichem Ergebnis vikariieren. So wie es vorkommen dürfte, daß ein besonders intensiv wirkender äußerer Schaden trotz wenig ausgesprochener Krankheitsbereitschaft das Übel manifestiert, so dürfte es umgekehrt vorkommen, daß höchste Grade einer Anlage eines nur sehr geringen, ja eines gar nicht erkennbaren peristatischen Momentes zu ihrer Manifestation bedürfen. Belege hierfür werde ich unten nachtragen. In den letztvermeinten Fällen erscheint der Kropf nicht als endemisches, sondern als sporadisches Übel, und es wird der Gedanke wach, daß diese beiden Dinge *nicht unbedingt wesensverschieden* sein müssen. (Siehe auch oben unter a 2.)

Es ist mir freilich nicht bekannt, daß in der experimentellen Vererbungsforschung *abgestufte Idio-Dispositionen* (etwa bei *Polymerie* oder außerhalb dieser) nachgewiesen wären. Sicher aber gibt es als Mutanten idiodispositionelle Zustände, die auf bestimmte äußere Schäden oder auslösende Umweltsbedingungen zu *abgestuften pathologischen Ergebnissen*, nämlich Entwicklungsstörungen, führen. Hierher gehört z. B. (worauf mich Herr Professor *Lenz* hinzuweisen die Güte hatte) die von *Hoge* als „reduplicated" bezeichnete Mutation der Drosophila: Eine erbliche, rezessiv gehende Abartung bringt es mit sich, daß Stämme dieser Tiere *bei einwirkendem Kälteschaden* von gewissen Gabelungsstellen ab in verschiedenem Grade verdoppelte, ja auch mehrfach gegabelte und endlich vollständig überzählige Beine bekommen. Ähnlich steht es bei demselben Versuchsobjekt mit anderen rezessiven Mutationen („vestigial", „bent" nach *Morgan, Muller* usw.)

ad c) Den speziellen Erbgang der beim end. Kropfe wohl anzunehmenden idiotypischen Disposition festzulegen, scheint mir eine von Schwierigkeiten geradezu strotzende Aufgabe zu sein. Diese Schwierigkeiten liegen einmal darin, daß es sich eben nur um eine Disposition handelt, die nicht als solche, sondern nur an ihrer Manifestation erkennbar ist (die aber nicht etwa durch eine klinische Probe herbeigeführt werden

---

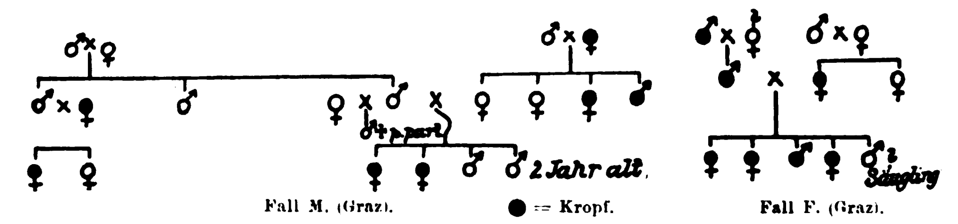
Schaden schwerer auf den Phänotypus wirkt, sondern auch die erbliche Disposition mehr Verbreitung gefunden hat (siehe hierüber unten). An Stelle der abgestuften Disposition käme auch eine abgestufte Beeinflussung der Manifestation durch andere Momente in Betracht, was im Grunde auf dasselbe hinauskäme, wenn letztere nicht etwa paratypischer Natur wären.

kann), und zudem eine altersgebundene, daß die klinische Feststellung mancher Kröpfe außerordentlich schwierig ist, daß andererseits in richtigen Kropfgegenden der Bestand der Struma dem Laien nicht auffällt, daher die Angaben über sein Vorkommen in der Aszendenz sicher oft im Stiche lassen; ferner darin, daß es sich um ein *sehr verbreitetes* Vorkommen handelt. Alle diese Momente liegen auch bei anderen Bereitschaften, z. B. bei der exsudativen Diathese vor, deren Erbgang ich vor einer Reihe von Jahren an ziemlich vielen ad hoc mit Sorgfalt gesammelten Stammbäumen vergeblich sicherzustellen bemüht war. Dazu kommt aber weiterhin, daß die Pubertätsstruma auch in Kropfgegenden sehr verbreitet ist und hier — weil klinisch mindestens nicht immer unterscheidbar, aber doch wohl etwas anders zu werten — als störendes Moment hereinspielt. Man wird, um Disposition und Manifestation möglichst in Deckung zu bringen, die Frage in Kropfzentren prüfen wollen; hier aber kann vielleicht der ektogene Schaden so massiv einwirken, daß ein Ausschlag auch ohne ausgesprochene erbliche Disposition erfolgt. Wenn an solchen Orten beispielsweise unter Schulkindern zirka 95 % betroffen sind, wie es nach *Wieland* in der Schweiz vorkommt, dann werden auch Stammbäume und werden die Geschwister- und Probanden-Methoden versagen.

Ich konnte nicht allzu viele für das Studium der Frage überhaupt geeignete Stammbäume in der Literatur antreffen; etwas reichhaltiger ist mein eigenes, vorwiegend aus steiermärkischen Bekannten- und Patientenkreisen stammendes Material. Sieht man sich die von *Schittenhelm-Weichardt* aus der Rothenburger, Kissinger und Passauer Gegend mitgeteilten Tafeln an, und macht man die Voraussetzung, daß die erbliche Anlage sich in diesen bayerischen Endemiezentren zu manifestieren *durchaus* Gelegenheit fand, dann trifft man unter den Fällen dieser Beobachter zwar überwiegend solche, die auf einfach dominanten, daneben aber auch solche, die auf einfach rezessiven Erbgang hinweisen; ja *Siemens* zitiert den Fall der Familie Rumpel aus Diebach als Musterbeispiel für letzteren Typus (wobei man freilich davon absehen müßte, daß die Großeltern der Probanden-Geschwisterschaft aus anderen, zum Teil aus endemiefreien Orten stammen). Einfach rezessiv scheint die Anlage zu laufen in folgenden zwei Fällen (S. 252) eigener Beobachtung, die solchem Einwand nicht unterliegen (kein Ortswechsel).

Aus äußeren Gründen sehe ich mich außerstande, meine

anderen Stammbäume hier alle abzudrucken, und kann davon auch füglich absehen, da daraus niemand klug wird: Neben Fällen, die einen dominanten Erbgang ausschließen, kommen solche vor, die sicher nicht rezessiv zu gehen scheinen — weder einfach noch geschlechtsgebunden usw. Da schon *Siemens* gezeigt hat, daß auch die *Riebold*sche Regel (♀ dominant, ♂ rezessiv) beim end. Kropf sicher nicht gilt, könnte man an der Annahme, daß ein idiotypisches Moment überhaupt bei der Krankheitsentstehung entscheidend mitspreche, irre werden. Man wird sich aber dessen erinnern, daß bei ein und demselben Krankheitszustande anscheinend verschiedene Erbgänge vorkommen, daß es auch eine „unregelmäßige" und „unvollständige" Dominanz gibt, daß Polymerie und dergleichen Dinge in Betracht zu ziehen wären, was alles ein bestimmtes Urteil in dieser Richtung erschwert. Dazu kommen aber endlich möglicherweise noch zwei besonders bedeutsame Quellen von Störungen,




Fall M. (Graz). ● = Kropf. Fall F. (Graz).

nämlich einerseits das *Neuauftreten der fraglichen erblichen Idiovariation,* sei es „spontan" oder unter dem Einfluß des endemischen Schadens im Laufe der durch die Stammbäume dargestellten Familiengeschichte, andererseits eine *Nachwirkung nichterblicher Variation auf die folgende Generation* im Sinne der „Paraphorie". Hierüber ist im folgenden noch zu berichten.

ad d) Hinsichtlich des Ursprunges des vermeinten idiotypischen Momentes bestehen namentlich zwei grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten, nämlich:

1. Das disponierende Moment entsteht (oder entstand) durch idiokinetische Wirkung der ortsgebundenen Noxe.

Es ist a priori wohl vorstellbar, daß der in Kropfgegenden wirksame, seinem Wesen nach noch nicht bekannte Schaden auf die Erbmasse derart einwirke, daß eine hereditäre Variation (Mutation) entsteht, die sich in der Deszendenz durch erhöhte Krankheitsbereitschaft in der Richtung Kropf bemerkbar macht bzw. im Einzelfall nach den Regeln der Vererbung bemerkbar machen *kann.* Diese an sich (phänotypisch) latente erhöhte Krankheitsbereitschaft würde dann durch eben dieselbe (oder

durch eine andere) Noxe zum end. (bzw. sporadischen) Kropfe manifestiert werden. Ich denke an ein solches Vorkommnis nicht nur in weit zurückliegenden, sondern auch in rezenten Generationen.

Gleich anderen sind mir Fälle bekannt geworden, die für einen solchen Hergang sprechen könnten. Ein vorübergehender Aufenthalt von Gliedern einer Generation in Endemiebezirken vermag anscheinend *Nachwirkungen* zu entfalten. Als Beispiele aus eigener Erfahrung bringe ich kurz folgende:

Fall G., Kaufmann der Eisenbranche, jung verheiratet — beide Familien kropffrei —, übersiedelt aus dem niederrheinischen in das steiermärkische Eisenindustriegebiet, gelangt hier zu Wohlstand und wird ansässig. Von 4 in Steiermark geborenen Kindern bekommt das jüngste Mädchen im Schulalter einen erheblichen Kropf; es heiratet zurück nach der rheinischen Heimat des Vaters, woselbst ihr in völlig kropffreier Gegend zwei Kinder geboren werden, die anläßlich ihres erstmaligen längeren Besuches bei den Großeltern im Alter von 3 und 4 Jahren an sehr auffälligem „Blähhals" (beim jüngeren Kinde mit deutlicher Atmungsbehinderung) erkranken. Der Vater dieser Kinder stammt aus dem Spessart und erinnert sich an kropfige Aszendenten dortselbst. Weiteres Schicksal unbekannt.

Fall L. Ein aus einer Schweizer Kropfgegend stammendes Großelternpaar (Frau, kropfig operiert) zeugte im Ausland gesunde Kinder. Von zwei Enkelkindern, Zwillingen, ist das Mädchen schon bei der Geburt Kropfträgerin (hörbare Atmung!) und steht deswegen dauernd in ärztlicher Behandlung; Operation wird erwogen. Der männliche Zwilling erkrankt noch im Spielalter an Kropf. Die *andere* Großmutter dieser Kinder ist gleichfalls wegen Kropfes operiert worden.

Fall E. Die Nachkommen eines aus Tiroler Kropfgegend stammenden Mannes zeigen sich teils in dessen Heimat, teils nach Übersiedelung, später auch auswärts, besonders in der weiblichen Linie mehrfach schwer mit Kropf behaftet.

Fall Sch. Ein Hochschuldozent, aus kropffreier Familie von der deutschen Wasserkante nach Graz übersiedelt, verheiratet sich dort mit einer strumösen Steiermärkerin, in deren Familie (3 Geschwister!) sonst aber erst von den Großeltern aufwärts Kropf nachzuweisen ist. Zwei in Graz geborene, gleich wie zwei später in verschiedenen deutschen Universitätsstädten geborene Kinder durchweg kropfig bzw. kropfbereit (Sommerfrischkröpfe!).

Daß die Heranziehung bloß einzelner Exempel Täuschungen durch Zufälle ermöglicht, gebe ich zu. Freilich hörte ich es auch geradezu als Regel ansprechen, daß sich die Kropfbereitschaft beim Verlassen einer Kropfgegend *in der ersten Filialgeneration* noch recht deutlich zeigt. Wenn dies weiterhin in vermindertem Maße und in rasch abnehmender Frequenz der Fall ist, dann beweist das angesichts der eintretenden Myxovariation nichts gegen erworbene Erbeigenschaft.

Der besagten Nachwirkung auf spätere Generationen läßt

sich vielleicht eine gewisse Karenzzeit in der Generationsfolge nach Einwanderung von Familien in Kropfgebiete gegenüberstellen. In Steiermark ist es ein den Ärzten geläufiges Vorkommnis, daß eingewanderte Eltern dortselbst durch Dezennien und dauernd kropffrei bleiben, daß aber einige ihrer Kinder und ein größerer Prozentsatz der Enkel an Kropf erkranken. Dasselbe berichtet auch *v. Kutschera* aus Obersteiermark. Vielleicht ist hier *E. Birchers* experimentelle Erfahrung einschlägig: Aus kropffreier Gegend in Endemiebezirke verpflanzte weiße Ratten erwiesen sich selbst gegen Kropfwassertränkung refraktär, erwarben aber bei Inzucht (also nicht durch Myxovariation mit Aargauer Tieren) in der Generationsfolge eine wachsende Kropfbereitschaft.

Gewiß nicht ohne Grund wird von fachmänniger Seite gegen eine allzu freigebige Annahme von Idiokinese bei Menschen Stellung genommen. Dies kann und soll aber gewiß nicht zur Folge haben, daß das Vorkommen gänzlich außer acht gelassen wird, wo die Umstände dafür zu sprechen scheinen. Nach *Baur* kann man zwar über die Häufigkeit von (spontanen!) Idiovariationen bestimmte Angaben nicht machen, da stets nur ein kleiner Teil dieser Vorkommnisse erkannt wird; die Idiovariationen seien aber viel häufiger, als man lange Zeit geglaubt hat, und es sei ohne weiteres anzunehmen, daß der Mensch in dieser Hinsicht keine Ausnahme macht. Auf dem Gebiete des end. Kropfes liegen die Bedingungen für eine Idiokinese vielleicht besonders günstig, nämlich dann, wenn es sich hier tatsächlich um die Wirkung aktinischer Schädigungen handelt (Becquerel-Strahlen oder dgl.). Wie es scheint, ist bisher an mehrzelligen tierischen Organismen *eine experimentelle Erzeugung von Idiovariationen ausschließlich durch Radium- und Röntgenbestrahlung* (*Morgan* bei Insekten, *O. Hertwig* bei Amphibien) gelungen. Auch bei der Idiokinese an somatischen Zellen (die möglicherweise dem Karzinom zugrunde liege), denkt *Lenz* in erster Linie an Strahlenwirkungen[1]).

[1]) „Durch die Wirkungen des Sonnenlichtes, speziell der ultravioletten Strahlen, entsteht sicher auch vielfach Elektronenstrahlung in der freien Natur, wenn auch natürlich nicht entfernt so konzentriert wie im Röntgenlaboratorium. Aber gelegentlich können auch in der freien Natur wohl fliegende Elektronen den Anstoß zu Änderungen der Erbmasse abgeben. Auch der Atomzerfall, welcher den Anlaß zu der Radiumstrahlung gibt, ist ja nicht nur auf die ausgesprochen radioaktiven Stoffe beschränkt, sondern er kommt in geringerem Grade auch bei anderen Stoffen vor." *Lenz* weist an dieser Stelle noch auf die sogenannten oligodynamischen

Fast alle Idiovariationen, deren Auftreten man beobachtet hat, verhielten sich rezessiv, und viele waren ihrem Wesen nach Krankheitsbereitschaften. In den auf S. 253 zitierten Fällen von Disposition zu Kropf durch endemische Einflüsse scheint gleichfalls rezessiver Erbgang vorzuliegen.

Unter solchen Umständen würde man vielleicht erwarten, daß das Übel frühestens erst in der 4. Generation, d. i. etwa 100 Jahre nach der Entstehung offenbar werde (*Lenz, Siemens*), sofern nicht in der Erbmasse des anderen Elters zufällig derselbe Defekt vorhanden ist. Bei einer etwaigen Idiokinese durch die endemische Kropfnoxe aber liegt die Sache anders als bei den von den Genannten ins Auge gefaßten Fällen. Hier (Kropf) wäre es wohl kein Zufall, wenn die Erbmassen beider Eltern dieselbe Abweichung aufweisen oder gleichzeitig erwerben würden, da doch beim Aufenthalte in einer Kropfgegend oder bei der Übersiedlung nach einer solchen beide Eltern zumeist wohl in ungefähr gleichem Maße exponiert sind. Je nachdem nur bei einem der beiden oder bei allen zweien heterogametische oder homogametische Keime entstehen, könnte sich die Anlage in der Deszendenz nach Termin und Häufigkeit sehr verschieden verhalten. Es könnten alle Deszendenten durch Jahrzehnte von der Anlage frei bleiben oder im anderen Grenzfalle schon alle Kinder sie aufweisen.

Es kommt hier vielleicht auch in Betracht, daß nach *Baur* manche Rassen eine besondere Neigung zum Auftreten von Idiovariationen haben.

Ein in Kropfdistrikte einwanderndes Individuum kann nicht allein kropfbereite Nachkommen erzeugen, sondern auch selbst Kropfträger werden. Daß regulär im wesentlichen idiotypisch bedingte Krankheitszustände gelegentlich auch rein paratypisch auftreten, wäre nichts Neues.

2. Das disponierende Moment entsteht (oder entstand) ohne Beziehung auf die ortsgebundene Noxe.

Ohne Zweifel kommt die anlagemäßige Bereitschaft zum end. Kropf nicht nur in Gebirgsgegenden, sondern auch im flachen Lande vor — gelegentlich anscheinend sogar recht verbreitet. Dies lehrt zum Beispiel die schon zitierte sogenannte

---

Wirkungen von Metallen hin und erwähnt in diesem Zusammenhange auch den Kropf. *Siemens* verweist auf die Miterkrankung von *Tieren* an end. Kropf und meint: „Will man den Kropf für eine genotypisch bedingte Eigenschaft halten, so müßte man also zum mindesten die Annahme machen, daß die Endemiegegenden einen idiokinetischen Faktor enthalten, der bei den verschiedensten Lebewesen in gleicher Weise die erbliche Anlage zum Kropf hervorruft. Durch solche Annahme eines geographisch streng begrenzten idiokinetischen Faktors von so eigenartiger Wirkung würde aber das Problem der Ätiologie des Kropfes nur immer dunkler."

Silberberger „Epidemie“; dort widerstanden, wenn der gewissenhafte Beobachter nicht getäuscht wurde, nur 20% der jungen polnischen Flachlandrekruten dem am Fuße des schlesischen Eulengebirges nach *Hancke* unter ausnahmsweisen Witterungsbedingungen besonders wirksamen Ortschaden. Solche Vorkommnisse sind aber doch wohl Seltenheiten.

Die endemischen Sommerfrischkröpfe (siehe oben) gaben mir Anlaß, die *Frequenz der Kropfbereitschaft bei deutschen Flachland- und bei süddeutschen Berglandkindern zu vergleichen.* Überwiegend waren es Berliner Kinder einerseits und Münchner anderseits. Unter den 65 positiven Fällen (s. S. 249) war das Zahlenverhältnis Nord:Süd = 1:8, unter den negativen Fällen (Rückkehr aus dem Kropforte ohne Schilddrüsenvergrößerung) 1:5½, d. h. die süddeutschen Kinder zeigten sich erheblich öfter kropfbereit, und ich füge hinzu, daß sie es besonders dann waren, wenn es hieß, „die Familie stamme aus dem Allgäu“, usw. Solches legt den Gedanken nahe, daß etwa alle idiotypische Kropfbereitschaft letzten Endes auf endemische Schäden zurückgeht, die vielfach schon in weit zurückliegenden und in der Regel gar nicht mehr zu überblickenden Generationen vor Jahrhunderten und mehr keimangreifende Wirkung ausgeübt haben [1]). In diesem Falle wäre eine fortschreitende Zunahme der Kropfbereitschaft, also eine *Degeneration* im strengsten Sinne des Wortes, um so mehr zu befürchten, als hier ja angesichts der Latenz der Anlage und der relativ geringen Lebensgefährdung, sowie sozialen Schädigung der meisten Kropfträger Selektion nur wenig entgegenwirkt.

Die im vorstehenden erwähnten Tatsachen wären vielleicht auch, ja zum Teil zwangloser als mit der Annahme einer rezenten Idiokinese, vereinbar mit jener einer sogenannten *Paraphorie,* d. h. einer Nachwirkung nichterblicher Keimbeeinflussung auf die folgende Generation. Nur der Umstand, daß über solches Vorkommnis beim Menschen meines Wissens bisher nichts Sicheres bekannt geworden ist, ließ die Annahme ursprünglich in den Hintergrund treten. Man spricht heute davon, das solche Übertragung durch eine paratypische Veränderung der Keimzellen außerhalb ihrer Erbsubstanz (also im Zytoplasma), und zwar insbesondere der an Masse beim Menschen

[1]) Nach *H. Birchers* Karte haust der endemische Schaden an vielen über ganz Europa verstreuten Orten, so daß die natürliche Fluktuation der Bevölkerung in langen Zeitabschnitten sehr wohl eine ziemlich diffuse Verbreitung seines latenten Effektes herbeiführen könnte.

millionenfach überwiegenden *weiblichen* Keimzellen, zustande komme. Diskussionsbemerkungen, sowie persönliche Mitteilungen des Herrn Kollegen *F. Lenz* verdanke ich den Hinweis, daß für solches Vorkommnis, in vorliegendem Falle der endemischen Schäden gegenüber der Idiokinese, namentlich eine gewisse Spezifität und Konstanz der anscheinend generationsweise summierten Wirkung, dann ein allfälliges Überwiegen des mütterlichen Einflusses gegenüber dem väterlichen sprechen würde. Darauf wird beim Kretinismus noch ausführlicher zurückzukommen sein.

**Einschlägig, freilich wenig präzise gefaßt, ist vielleicht eine Äußerung *Répins*; er meint in bezug auf den end. kropfig gewordenen mütterlichen Organismus, der Kinder zeugt: „il leur transmettra son tempérament déjà altéré, sa force de résistance déjà amoindrie et, si ces enfants restent soumis à l'influence goitrigène, ils éprouveront, dès le premier âge, des troubles trophiques beaucoup plus profonds ...“**

### *Endogener Faktor beim Kretinismus.*

Ist der Kretinismus ein angeborener Zustand oder nicht?

Bekanntlich birgt das Urteil der besten Sachkenner in diesem Punkte schroffe Widersprüche, die sich nur lösen, wenn man die Annahme macht, daß das Übel pränatal und auch noch für beschränkte Zeit postnatal in einer wenig sinnfälligen und charakteristischen oder in einer richtig verdeckten bzw. latenten Form vorliegen kann. Eine auf den Anblick des Kindes gestützte Diagnose des Leidens ist manchmal schon bei der Geburt [*von Wagner, Feer, Wieland, von Kutschera*[1])], meist erst später zu stellen. Daß das typische *Vollbild* der Krankheit beim Neugeborenen nicht vorliegen kann, versteht sich von selbst, da doch die Semiogenese auf dem Gebiete von Geist, Wesen, Sprache, Sinnesfunktionen, Gebärden, Gang, Haltung usw. eine vorgeschrittene Entwicklung voraussetzt. Andere Zeichen können nach älteren und neueren Beobachtern zwar schon in der Neugeburtsperiode vorliegen, müssen aber gesucht werden -- so die Ossifikationsstörungen (*Wegelin* u. a.)

---

[1]) Dieser Autor hat in Tirol zwei prägnante Fälle von sichtlich angeborenem Kretinismus gesehen — was anscheinend nicht ohne Einfluß auf seine ursprüngliche Auffassung des Leidens als eines postnatal durch Ansteckung erworbenen war. Die anamnestische Angabe der Mütter über konnatale Zeichen des Kretinismus bei Kindern wird oft durch begreifliche Empfindungen beeinflußt. Die Mütter wehren sich gegen den Gedanken, einen Kretin geboren zu haben, weil sie dies gewissermaßen als Schande oder als Vorwurf empfinden. *Taussig* hat sicher recht, wenn er diesem Momente Beachtung schenkt.

im histologischen und im Röntgenbilde, dann die Stoffwechselveränderungen, deren frühzeitiger Bestand und hohe diagnostische Bedeutung in den ersten Lebensmonaten jüngst von *Talbot, Sollgruber* und *Hendry* betont wurde. Sehr lange läßt ja die Entwicklung des unverkennbaren Krankheitsbildes nicht auf sich warten. *v. Kutschera* kennt *einen einzigen unter 1200 Fällen,* in dem die vulgären kretinischen Zeichen später als in den ersten Lebensmonaten, höchstens Jahren, zutage getreten sind, nämlich erst im zweiten bis vierten Schuljahre. Nach *Hirsch, Flinker, Taussig* und anderen macht sich das Leiden wohl niemals erst nach dem vierten Lebensjahre bemerklich.

Aber selbst wenn sich künftig herausstellen sollte, daß auch eine eingehende, ad hoc und sachkundig vorgenommene Untersuchung eines später zum Kretinen gewordenen Individuums in der Neugeburtsperiode nichts Belastendes ergibt, könnte man darin keinen Beweis gegen den schon intrauterinen Bestand der grundlegenden Störung erblicken — so wenig wie man aus dem Fehlen charakteristischer myxödematöser Zeichen schließen kann, die Thyreoaplasie sei ein nach der Geburt erworbener Zustand. Daß die Folgen von sicher pränatalen Schäden, daß in die embryonale Zeit zurückreichende Entwicklungsstörungen in der Neugeburtsperiode und darüber hinaus auch dem Kundigsten völlig verborgen bleiben können, lehrt das Beispiel gewisser zerebraler Bewegungsstörungen, ferner jenes des Mongoloids, das gleich dem Kretinismus eine schwere multiple körperliche und geistige Abartung darstellt. Man gewinnt den Eindruck, daß im fötalen Leben besondere Kompensationen möglich sind, und geht wohl nicht irre, wenn man dies der Symbiose mit dem mütterlichen Organismus zuschreibt; man spricht dann [vielleicht nicht ganz zutreffend[1])] von *protektiven Leistungen des mütterlichen Organismus.* Es ist eine mehr sprachliche als begriffliche Angelegenheit, ob man den end. Kretinismus als solchen oder nur seine Grundlagen für konnatal anspricht, ob man den Sätzen von *Fodéré,* von *Taussig,* usw. „on devient goîtreux et l'on nait crétin", „der Kretin wird als solcher geboren", zustimmt oder nicht. In jedem Falle kann der end. Kretinismus nur dann entstehen, wenn die ihn erzeugenden Schäden bereits in den frühesten Stadien der Ontogenese einzuwirken Gelegen-

[1]) Siehe Handbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. Bd. I. S. 33. Nur vor dem Ausbruch, nicht vor der Entstehung der kretinischen Störung vermag die Mutter (wenigstens die nicht-kretinische) die Frucht zu schützen (siehe unten S. 265).

heit hatten. Auf das biogenetische Grundgesetz anspielend, meint *Hotz* in seinem Referat über *Finkbeiners* Buch, daß der dort beim Kretinismus angenommene atavistische Rückschlag auf den Neandertal-Typ sehr wohl auch durch germinale oder frühzeitige embryonale (und in der Kindheit fortwirkende) Störung entstanden sein könne, die ein Stehenbleiben auf einer ontogenetisch und damit auch phylogenetisch tieferen Stufe zur Folge hat.

Beim end. Kretinismus[1]) ist die

*Erblichkeitsfrage*

schon vor langer Zeit aufgeworfen worden. Nach *Saint Lager* und *Scholz,* in deren Monographien man viele Einzelheiten hierüber findet, hat zum Beispiel *Fodéré* 1792 den Kretinismus als eine Erbkrankheit bezeichnet, was von *Iphofen* 1817 lebhaft bestritten wurde. Halten wir uns an die neueren Autoren, so finden wir auch hier ganz divergente Ansichten. Daß das Übel *in Familien gehäuft vorkommt,* wird namentlich von *Kutschera* dargetan, der beispielsweise unter 1466 steiermärkischen Kretinen (Kindern) 611 oder 41,7 %, unter 426 Tiroler Kretinen 232 d. s. über 50 %, Geschwister zählte und dazu bemerkte: „Natürlich habe ich zuerst an Heredität gedacht; diese läßt aber bei genauer Untersuchung gänzlich im Stiche, weil die Eltern der Kretinen gewöhnlich normal sind, nur die Mutter in der Regel einen Kropf hat, von dem man aber meist hört, daß er erst während der Schwangerschaft oder im Wochenbette entstanden ist. Ganz ausschließen läßt sich die Heredität[2]) aber durch die zahlreichen von mir und anderen beobachteten Fälle, in welchen sich die Kinder kretinischer Mütter vollkommen normal entwickelt haben.“ Dieser Schluß, der sich nach dem heutigen Wissen über Vererbung bestimmt nicht mehr aufrechterhalten läßt, war es anscheinend, der den Autor in das Fahrwasser der Kontagionslehre getrieben hat; seine umfassenden und wertvollen Erhebungen stehen unter dem Zeichen der letzteren. Nicht allein die Kontagionslehre, die ja allzeit Anhänger fand, sondern auch der Hinweis auf enge ortsgebundene Schäden anderer Art nehmen beim Kretinismus der familiären Häufung an sich jegliche Beweiskraft in Richtung Erblichkeit, so daß wir es uns füglich ersparen können, an obigem Exempel die beobachtete Geschwister-

[1]) Gemeint ist dieser hier stets im weiteren Sinne des Wortes, also die gesamten Erscheinungsformen der end. kretinischen Entartung umfassend.

[2]) Später (1911) will der Autor der Heredität einen gewissen, wenn auch „untergeordneten“ Einfluß beimessen. (L. zit. S. 155, 157 und 195.)

zahl mit der nach reiner Wahrscheinlichkeit berechneten in Vergleich zu setzen, wie es anderenfalls wohl geschehen müßte. Auf weitere Daten *von Kutscheras*, die drastisch für Familiarität sprechen, wird noch zurückgekommen werden. Daß es bestimmt nichts gegen die Erblichkeit des endokrinen Kretinismus beweisen würde, wenn seine Familiarität „keine besonders ausgesprochene" wäre, wie *E. Bircher* findet, sei nebenbei bemerkt.

Wie steht es nun mit anderen Kriterien der Erblichkeit eines Zustandes überhaupt? Die Auswahl ist nicht groß, besonders dann nicht, wenn neben dem fraglichen Erbmoment sicher andere Momente im Spiele sind, wenn es sich also bestenfalls um einen bloß idiodispositionellen Zustand und noch dazu um einen an manchen Orten recht häufigen handelt. Wir stoßen hier also im Prinzip auf dieselben Schwierigkeiten wie beim Kropf (s. oben).

Hinweise auf Erbmomente gewinnt man häufig aus der Pathologie der Zwillinge. Fälle von Kretinismus bei wahrscheinlich oder sicher eineiigen Zwillingen habe ich selbst nicht gesehen. In der Literatur fand ich deren drei.[1]) Jedesmal waren beide Kinder betroffen, und zwar annähernd oder ganz gleichmäßig. „Das hervorstechendste Symptom bei diesen kretinischen Zwillingen ist die Gleichartigkeit der kretinischen Symptome, die sich auch auf den Grad derselben erstreckt." (*Taussig.*) Zwei weitere Fälle (*Cerletti* und *Perusini*, Familie C. aus Villatico und *Flinker*) betreffen zweieiige Kinder. Die Verschiedenheit der *Flinker*schen Zwillinge (♂ Kretin, ♀ Kropf) spricht natürlich *in gleichem Maße* wie die Ähnlichkeit der eineiigen in den obigen Fällen für das idiotypische Moment, das *Flinker* selbst zwar zu erwägen, aber doch zugunsten paratypischer Einflüsse zurückzustellen scheint. Die Bezeichnung „Keimvergiftung" ermangelt nach heutigen Begriffen der Präzision.

Aus dem *Verhalten von Stiefgeschwistern* haben *Erlenmeyer* und *Eulenburg* (zit. nach *v. Kutschera*) auf ein vorwiegendes Erbmoment bei Kretinismus geschlossen.

---

[1]) a) *Taussig* S. 74. Milka und Spasoja aus Koprivna (Bosnien), 26 Jahre alt, 153 bzw. 150 cm lang, taubstumm, Idioten.

b) *Taussig* S. 87. Heinrich und Friedrich Sch. aus Tratten (Steiermark). Beide haben Kropf, haben erst mit 4 Jahren sprechen und gehen gelernt, die Sprache ist undeutlich. Friedrich ist etwas besser.

c) *Hanhart*, zit. von *Siemens*, Zwillingspathologie, S. 72.

*Das meistgeeignete Kriterium zur Feststellung des erblichen Momentes beim end. Kretinismus erscheint mir der Nachweis gehäufter Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern der Kretinen.* „Die idiotypische Bedingtheit" (oder Mitbedingtheit, wie ich hinzufügen möchte) „eines Leidens muß als bewiesen gelten, sobald eine Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft statistisch sichergestellt ist." (*Siemens.*) Daß solche Häufung in den Zentren des Kretinismus sehr ausgesprochen vorliegt, zählt zu den ganz wenigen Thesen auf diesem Gebiete, die kaum jemals bestritten wurden. Man findet sie von *Roesch* (1844), *Baillarger* (1851 ff.) und *Voetsch* (1866) an bis auf *von Kutschera. Taussig, Finkbeiner* (1923). *In welcher Weise* die Verwandtenehe mit dem Kretinismus zusammenhängt, darüber liest man Verschiedenes, und manches davon ist mit dem heutigen Stande des Wissens über Vererbung im allgemeinen nicht recht vereinbar. *Hier* kommt es uns zunächst lediglich auf den Tatbestand an.

Der Zusammenhang zwischen Konsanguinität und Kretinismus wird besonders gestützt durch den gleichfalls seit vielen Jahrzehnten anscheinend ohne Widerspruch von allen Seiten betonten Einfluß gesteigerten (oder verminderten) Verkehres und damit verminderter (bzw. vermehrter) Inzucht auf die Schwere der Endemie, der von den bereits genannten Autoren mit eindrucksvollen Beispielen und Gegenbeispielen belegt wird.

*v. Kutschera* berichtet über den starken *Rückgang* des Kretinismus in allen Orten des früher so schwer befallenen Paltentales (Steiermark) nach Eröffnung der Bahn und über ebensolche *Zunahme* in steiermärkischen Orten (Stadl a. M., St. Stefan ob Leoben), in denen vormals blühende Eisenindustrien aufgelassen und so der Kontakt der Ansässigen mit der Außenwelt vermindert wurde.

Wenn als Begleiterscheinung von Zu- und Abnahme des Verkehres der Pauperismus zurückging oder auftrat, kann es natürlich den Anschein erwecken, daß dieser an sich das ausschlaggebende Moment sei. Dies dürfte aber nicht zutreffen. Der Einfluß von Änderungen des Verkehres auf den Kretinismus tritt durchaus nicht so prompt ein, wie es in diesem Falle zu erwarten wäre. In den angeführten Beispielen liegen etliche Dezennien und Generationen zwischen Ursache und Wirkung; letztere hinkte dem Wohlstandsfaktor erheblich nach, wie es vom anderen Standpunkte aus zu erwarten ist.

Einschlägig sind auch die erstmalig von *Roesch* erwähnten und von *Taussig* bestätigten „konfessionellen Kretinoasen", vielleicht auch die reziproken Beziehungen zwischen Kretinenhäufigkeit und Einwohnerzahl, auf die namentlich *Finkbeiner* in einer besonderen Statistik hinweist, und mit der das Freisein der Großstädte von Kretinismus zusammenhängen dürfte (das sich, nebenbei bemerkt, schlecht mit der Kontagionslehre ver-

**trägt). Auch der so unzweifelhafte und erhebliche Rückgang des end. Kretinismus im ganzen wird mit der zunehmenden Vermischungsgelegenheit zusammenhängen.**

Als „marinen Kretinismus" (oder eigentlich Pseudokretinismus) lehrt uns *von Wagner* eine hochinteressante familiäre endokrine Abartung unter der Einwohnerschaft der Quarnerischen Inseln kennen, auf denen eine exzessive Inzucht zu herrschen scheint, da unter sieben (katholischen) Ehen durchschnittlich sechs mit Dispens wegen Verwandtschaft geschlossen werden müssen!

Was den echten Kretinismus anlangt, so war mir von jeher eindrucksvoll der Besuch von Friedhöfen in kretinenreichen Gebirgsdörfern der Steiermark und des Ötztales, wo eine erstaunlich beschränkte Zahl von Familiennamen auf allen Kreuzschildern immer wiederkehrt. *Cerletti* und *Perusini* stellen fest, daß die Eltern der von Kretinismus betroffenen Geschwister in 5 von ihren 25 Fällen Geschwisterkinder 1.—4. Grades waren, fügt aber hinzu, daß weitere Grade von Blutsverwandtschaft wahrscheinlich noch öfter vorkamen, ja, daß in den fraglichen oberitalienischen Gebirgsdörfern, klassischen Zentren von endemischem Kretinismus, die „quasi isolatti dal resto del consorcio umano" sind, alle Einwohner untereinander mehr oder weniger Verwandtschaft aufweisen. Hiernach wäre, da in 18 von 25 Fällen beide Eltern aus demselben Dorfe stammen, die Blutsverwandtschaft nicht allein in 20 sicher erwiesenen, sondern *noch in weiteren 50% der Fälle* anzunehmen.

Erwünscht schien ja immerhin noch eine Kontrolle in gewisser Richtung.

Ich war daher jüngst bemüht, zu erfragen, wie häufig die Blutsverwandtschaft von *Eltern kretinischer Kinder einerseits* und solcher *nichtkretinischer anderseits in ein und derselben Endemiegegend* (äußeres Ötztal) ist. Leider konnte ich nur in 8 Fällen der ersteren Kategorie etwas erkunden, denen 18 Kontrollfälle an die Seite zu stellen sind. Vetternehen ersten und zweiten Grades waren gar nicht vertreten, wohl aber mehrfach Verwandtenehen vom vierten bis zum achten Grade. Von den 8 kretinischen Kindern hatten 3, von 18 nichtkretinischen hatten 2 blutsverwandte Eltern. Die Häufigkeit des Vorkommnisses ist somit auch in der letzteren Gruppe viel größer als im allgemeinen Durchschnitte (deutscher Großstädte!), *im ersteren Falle ist sie aber noch etwa 3½mal größer.* Ein stärkerer Ausschlag war angesichts der relativen Häufigkeit des Übels im

Ötztal und der von *Lenz* aufgedeckten Abhängigkeit der beiden Werte voneinander nicht zu erwarten.

Ich hoffe diese Erhebungen fortführen und so einen *einwandfreien* Nachweis des Erbmomentes beim endemischen Kretinismus führen zu können. Die Kleinheit des Materials mahnt noch zu einer gewissen Vorsicht, doch möchte ich heute schon sagen: der endemische Kretinismus ist wahrscheinlich nicht allein konnatal, sondern auch idiotypisch (mit)bedingt.

Studiert man an Hand der eindrucksvollen Schilderungen älterer sowie neuerer Beobachter Kretinen-Familiengeschichten, und nimmt man hierbei wahr, wie oft in die Generationsfolge der Kropf einbricht, gefolgt von den verschiedensten Formen der kretinischen Entartung, und wie alle diese Glieder des endemischen Übels teils gepaart, teils in vielgestaltiger Verwerfung die Nachkommenschaft befallen, so wird man zu der Annahme gelangen, daß der idiotypische Faktor von Kropf und Kretinismus entweder identisch ist, oder daß doch enge Beziehungen hinsichtlich Ursprunges und Entstehung der beiden Anlagen bestehen. *Wenn ersteres zutrifft,* dann liegt hier ein Beispiel von *Heterophänie* im engeren Sinne des Wortes vor; d. h. es handelt sich um den Fall, daß eine Erbanlage unter wechselnden Bedingungen verschiedenerlei Krankheitsbilder vermitteln kann (natürlich ohne selbst variabel zu sein!). Diese Bedingungen könnten sowohl in den rein äußeren, in den manifestierenden, den Entfaltungsmomenten oder aber in inneren Umständen gelegen sein, nämlich in dem gleichzeitigen Bestande von anderen auf den Phänotypus Einfluß nehmenden Erbanlagen.

*In dem anderen Falle,* nämlich bei Verschiedenheit der beiden Anlagen, also „*Hetero-Idie*", würde man sich vorstellen dürfen, daß die Erbanlage für Struma und jene für Kretinismus gemeinsam entstehen können und vereint, doch nicht zwangsläufig gebunden in der Keimbahn weiterlaufen. Bekanntlich gibt es nicht nur viele Fälle von end. Struma ohne Kretinismus, sondern auch einzelne Fälle von Kretinismus ohne Struma oder wenigstens ohne äußerlich erkennbare Schilddrüsenveränderung. Verhält sich die Sache so, dann ist eine wesentliche Verschiedenheit der Frequenz beider Anlagen anzunehmen, und das verstünde sich leicht; denn im Gegensatze zur Kropfbereitschaft müßte jene zum Kretinismus dort, wo die Manifestationsgelegenheit geboten ist, einer starken Selektion durch die Ehe- und Zeugungsunfähigkeit der Betroffenen unterliegen. Durch die Ortsgebundenheit der Vollkretinen bliebe

auch der idiotypische Faktor des Kretinismus mehr auf seinen Entstehungsort beschränkt als jener des Kropfes (Seltenheit des sporadischen Kretinismus!); infolgedessen müßte Rassenmischung dem Kretinismus weit ausgesprochener entgegenwirken als dem Kropfe — was alles zutrifft. Daß gewisse erbliche Krankheitsbereitschaften in sehr auffallender Weise zur Kuppelung mit gewissen anderen neigen, ist dem Kinderarzte von den kombinierten großen Diathesen her bekannt, beispielsweise von der neurolymphatischen.

Auf der Basis der ersteren von obigen Annahmen, nämlich der Heterophänie, gelangt man vielleicht zu einer geschlosseneren Erklärung der auf dem Gebiete vorliegenden Tatsachen.

Eigene und fremde Beobachtungen aus Bosnien, Steiermark, Tirol, Italien usw. zusammenfassend, stellte *Taussig* fest, daß von 282 darauf untersuchten Müttern kretinischer Kinder 270, das sind 95,7%, mit deutlich erkennbarem Kropfe behaftet waren. Er stützt darauf seine These: „Ohne Kropf der Mutter gibt es keinen Kretinismus", womit er nur noch etwas schärfer formuliert, was schon manche vor ihm auch gemeint haben, namentlich solche, die gleich *Taussig* den Zusammenhang so deuteten, daß belebte oder andere „Kropfgifte" von der Mutter auf die Frucht übergehen und bei der letzteren kretinogen wirken.

Nicht alle Beobachter kommen in diesem Belange zu so hohen Zahlen wie *Taussig*. Beispielsweise ist in der Monographie von *Scholz*, die *Taussig* entgangen zu sein scheint, relativ selten von mütterlichem Kropfe bei Kretinen die Rede. Ich möchte aber darauf keinen Widerspruch gegen *Taussig* stützen, da *Scholz* anscheinend meist auf Information durch Laien angewiesen war, und weil in Steiermark der Kropf vielfach nicht für eine auffallende oder irgend bemerkenswerte körperliche Eigenart erachtet wird. *Cerletti* und *Perusini* berichten (Nr. 24 und 25) allerdings von folgendem Vorkommen: Zwei Mütter sowie deren Eltern und Geschwister waren und blieben frei von Kropf und Kretinismus; die Väter waren kropfig und minderwertig, von den Kindern sieben teils kretinös, teils idiotisch, teils myxödematös und kropfig.

Die Häufigkeit des Kropfes in Endemiegebieten überhaupt mahnt aber meines Erachtens noch zu einer gewissen Vorsicht in diesem Punkte. Denn sollte sich herausstellen, daß in den Kreisen, auf die sich *Taussigs* Daten beziehen, nur etwa 5% der erwachsenen Frauenspersonen überhaupt von Kropf frei bleiben, dann wäre ein Kausalnexus zwischen Kropf und Kretinismus selbst durch die *Taussig*sche Ziffer nicht gestützt. Wie weit in solcher Skepsis *Finkbeiner* gegangen ist, wurde oben schon erwähnt (siehe Seite 240). Ich hielt es daher für nötig,

eine *Gegenprobe* zu machen, nämlich zu erheben, wie sich die Kropffrequenz in einem Endemiebezirke bei Müttern kretinischer und bei Müttern nichtkretinischer Kinder gestaltet. Im Silzer Bezirke (Unterinntal) konnte ich über Mütter von 23 wahrscheinlich, 18 sicher kretinischen Kindern durch persönliche Untersuchung oder in sonst zuverlässiger Weise Feststellungen machen; sie hatten ausnahmslos einen erheblichen Dauerkropf (nicht etwa bloß eine Schilddrüsenschwellung während der Gravidität). Diesen 100% an Kropfträgern stehen bei den Müttern von durchweg nichtkretinischen Kindern aus der nächsten Nachbarschaft der Betroffenen nur 48% gegenüber. Hiernach scheint es mir sicher, daß nicht allein zwischen Kretinismus und Kropf intrapersonell (siehe oben Seite 242), *sondern auch zwischen Kretinismus der Kinder und Kropf der Mütter ausgesprochene Syntropie* (Korrelation) *besteht.*

Erst nachträglich (Korrektur!) finde ich, daß *Flinker* diese Korrelation bereits 1918 mit aller Schärfe betont und auch zahlenmäßig belegt hat. Aus diesen Zahlen geht überdies in durchaus überzeugender Weise hervor, daß der mütterliche Kropfeinfluß stärker ist als der väterliche — sei es, weil die Eizelle massiger ist als die Samenzelle (siehe unten bei Paraphorie S. 271), sei es, weil der mütterliche Organismus auf das Embryonalleben Einfluß nimmt.

Dieses Ergebnis läßt nun aber auch andere Deutungen zu, als sie von *Taussig* und von anderen Vertretern der Lehre, es handle sich um ein die Plazenta passierendes belebtes oder nichtbelebtes Virus, bisher ins Auge gefaßt wurden. Anknüpfend an die Kompensationslehre des Kropfes (s. S. 234 u. 235), möchte ich folgende Möglichkeit zur Diskussion stellen: Der ektogene endemische Schaden erreicht nachweislich die Frucht im Mutterleibe, was nebenbei bemerkt am leichtesten und ohne alle Hilfshypothesen [1]) verständlich wird, wenn es sich um einen aktinischen Schaden von der vermeinten hohen Durchdringungsfähigkeit handelt. Dieser Schaden droht bei bestehender Anlage eine Störung im Zelleben hervorzurufen, sei es eine mehr gleichmäßig verbreitete oder vorwiegend oder ausschließlich auf gewisse disponierte Gewebsbezirke, Systeme, Organe beschränkte, vielleicht etwa eine sogenannte „Retardation des Stoffwechsels" oder dergleichen. Dieser Störung zu begegnen, wird in jeder Entwicklungsphase eine Leistung der Schilddrüse (vielleicht auch anderer endokriner Organe) in Anspruch genommen, bei Bedrohung der Frucht zunächst eine Leistung der *mütterlichen* Schilddrüse (evtl. anderer inkretorischer Drüsen). Verfügen diese Organe über ausreichende Reserven, dann kann ein Ausgleich eintreten und der ektogene Schaden ohne Folgen für die Frucht im Mutterleibe bleiben. Sind die mütterlichen Organe aber der durch

---

[1]) Die Gifthypothese setzt eine Erkrankung oder mindestens eine Funktionsstörung der Plazenta voraus.

die Versorgung der Frucht überhaupt und durch die Versorgung einer stärker bedürftigen Frucht im besonderen, geforderten Mehrleistung nicht gewachsen, was bei Überlastung und Erkrankung (end. Kropf der Mutter) leicht als vorkommend angenommen werden kann, dann bleibt der Schaden wenigstens teilweise unausgeglichen und diese schon die frühesten Stadien der Ontogenese treffende Dekompensation führt weiterhin zu Entwicklungsstörungen charakteristischer Art, die teils im intrauterinen Leben (gehäufter Fruchttod nach *Taussig*!), teils und vorwiegend im extrauterinen Leben durch die verschiedenen Erscheinungsformen der end. kretinischen Entartung erkenntlich werden. Die Irreversibilität der meisten so gesetzten Entwicklungsstörungen spricht dafür, daß es sich hier vielfach um Angriffe auf das Idioplasma der Körperzellen handelt, und so um Schäden, die sich von den ursprünglich betroffenen Elementarteilen des Somas auf alle nachfolgenden Zellgenerationen forterben.

Die besonderen Bedingungen für die Entstehung des end. Kretinismus wären hiernach folgende:

1. der idiotypische oder paraphorierte Bereitschaftsfaktor,
2. die Einwirkung des ortsgebundenen ektogenen Schadens *in den frühesten Stadien der Entwicklung*,
3. die Unfähigkeit des [seinerseits betroffenen [1])] mütterlichen Organismus, in ausreichendem Maße ausgleichend einzugreifen.

Die für die Heterophänie zwischen Kropf und Kretinismus maßgebenden Umstände wären dann die beiden letztgenannten: findet das gemeinsame Keimesvariationsmoment Entfaltungsbedingungen *solcher* Art, dann entsteht auf seinem Boden die kretinische Degeneration.

Ähnliche Auffassung ist im Schrifttum wohl schon mehrfach, wenn auch in wenig scharfer Fassung, vertreten, so bei *v. Wagner*: Kropf der Erzeuger „kann die Bedeutung einer Keimschädigung erlangen, so daß die Kinder Kropfiger schon mit einer geschwächten, weniger widerstandsfähigen Schilddrüse geboren werden", oder bei *Répin* (siehe Zitat Seite 257), ferner bei *Bircher* sen., *Ewald* und *v. Kutschera* (hier freilich mit der infektiösen Theorie verknüpft), bei *Hedinger* usw.

Nebenbei bemerke ich hier folgendes: Meiner Vermutung nach liegt nicht allein in der disponierenden Grundlage, sondern auch im unmittelbar auslösenden Moment zwischen dem end. und dem sporad. Kropf (gewisse Formen) Gemeinschaft vor. Dieses Moment denke ich mir als eine mehr minder verbreitete „Stoffwechselstörung", deren Ursachen freilich auseinandergehen; während beim end. Kropf der endemische, vielleicht aktinische, beim Kropf der Tuberkulösen und anderer Kranker ein toxischer Schaden direkt hemmend auf (gewisse) Stoffwechselleistungen wirken, entsteht bei vermehrten (eventuell endokrin vermittelten) Wachstums- und Leistungsreizen (Pubertät, Proteroplasie — daher der *Stadt*kropf! —, Gravidität, neuropathische Hyperagilität usw.) eine gewissermaßen relative Insuffizienz des Stoffwechsels. In allen Fällen kommt für Zwecke des Ausgleiches der Störung ein Mehrbedarf an „stoffwechselanregenden" Hormonen zustande, wie solche

[1]) Daß sich ausnahmsweise Abweichungen von der *Taussig*schen Regel, nämlich kretinische Kinder kropffreier Mütter, finden (z. B. *Cerletti-Perusini*, Fälle Nr. 24 und 25), beweist so wenig etwas gegen diese Annahme, wie der sonstige klinische Sicht- oder Tastbefund an einem Organ etwas gegen eine funktionelle Störung beweist.

(u. a.) von der Schilddrüse geliefert werden. Daher tritt das Organ aus dem ruhenden in den stärker beanspruchten Zustand (*Hedinger*) und in Hyperplasie. Siehe hierzu auch *Pfaundler* (M. med. W. 1923, 48).

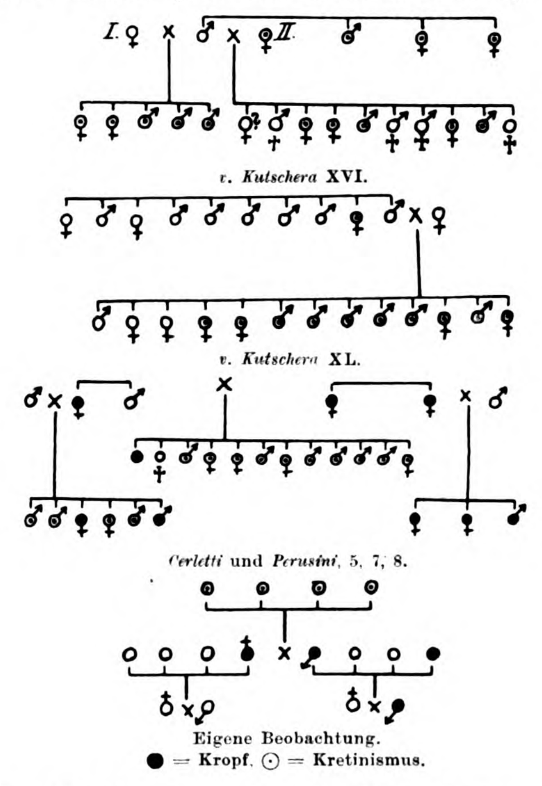
Sorgfältig erhobene *Stammbäume über end. Kretinismus* liegen bisher namentlich von *Cerletti* und *Perusini* aus Oberitalien, dann von *Kutschera* und seinen Mitarbeitern aus Steiermark und Tirol vor. Diese Stammbäume haben ein ganz anderes Aussehen als jene über end. Kropf (allein), weil vom Kretinismus — begreiflicherweise! — die Eltern nur selten oder doch nur in abgeschwächter Form (Kretinoide) betroffen sind. Beim Kropf trifft man vom gleichen Zustande *beide* Eltern fast nur dann *zeitlebens* frei, wenn eine Einwanderung erfolgt ist; beim Kretinismus aber auch dann, wenn die Vorgenerationen am gleichen Orte und auch sonst unter denselben Bedingungen aufgewachsen sind wie die betroffene Filialgeneration. Dadurch kann naturgemäß das Bild eines Zustandes entstehen, der *familiär, aber scheinbar nicht erblich ist,* mit anderen Worten das Bild des rezessiven Erbganges

Um hierüber etwas zu erfahren und überhaupt Kretinenstammbäume irgend verwerten zu können, müßte man natürlich erst wissen, ob end. Kropf und Kretinismus heterophän oder heteroid sind; denn in ersterem Falle ist jedes Vorkommen von reinem Kropf als positiv, im letzteren Falle als negativ zu werten. Solange die Frage unentschieden ist, könnte es ziemlich aussichtslos erscheinen, in dieser Richtung weiterzuforschen.

Man gelangt aber doch zu einem leidlichen Ergebnis, wenn man die Stammbäume erst unter der einen und dann unter der anderen Annahme durchprüft. So ging ich mit den von *Kutschera* in seinem zusammenfassenden Berichte vom Jahre 1911 (S. 159—187) erwähnten, ausreichend datierten Fällen vor. Das Ergebnis war etwa folgendes: Dominante Erbgänge erscheinen ziemlich ausgeschlossen; ginge der end. Kretinismus dominant, dann wäre er wohl auch schon ausgestorben. Rezessiven Erbgang ausschließende Fälle (wie etwa Freisein von Kindern bei phänotypisch kranken Eltern) finden sich nur ganz vereinzelt und dürften durchaus nicht beweisend sein. *v. Kutschera* mag allerdings nach solchen Fällen auch nicht besonders gesucht haben. Die große Mehrzahl der Fälle ist (bis auf das gleich zu erwähnende Zahlenverhältnis) mit einfach rezessivem Erbgang durchaus verträglich, ob man nun die Kropffälle mitzählt oder nicht.

Was das Zahlenverhältnis angeht, so scheint es gegen re-

zessiven Erbgang zu sprechen insofern, als die Zahl der betroffenen Kinder bei der einen wie bei der anderen Annahme viel zu hoch wird. Ich berechne *unter beiden Voraussetzungen* ziemlich übereinstimmend bei einem phänotypisch kranken und einem gesunden Elter 90—93% kranker Kinder (statt der erwarteten 50%), bei zwei phänotypisch gesunden Eltern rund 70% kranker Kinder (statt der erwarteten 25%).




*v. Kutschera* XVI.

*v. Kutschera* XL.

*Cerletti* und *Perusini*, 5, 7, 8.

Eigene Beobachtung.
● = Kropf. ⊙ = Kretinismus.

Nicht viel anderes ergeben die Stammbäume von *Cerletti* und *Perusini*, bei denen die Eltern übrigens wenigstens von Kropf fast durchweg beide betroffen sind.

Es liegt auf der Hand, daß auch dieses Moment nicht ohne weiteres eine Ablehnung des vermeinten Erbganges motivieren kann. Ganz abgesehen davon, daß man mit solcher Ablehnung überhaupt sehr vorsichtig sein muß (siehe z. B. *Hiorths* Annahme einer erhöhten Befruchtungsfähigkeit der geschädigten Keimzellen), liegen hier namentlich folgende besondere Gründe vor.

Einmal scheint mir nämlich *v. Kutschera* in der Diagnose Kretinismus zeitweise ein wenig freigebig.

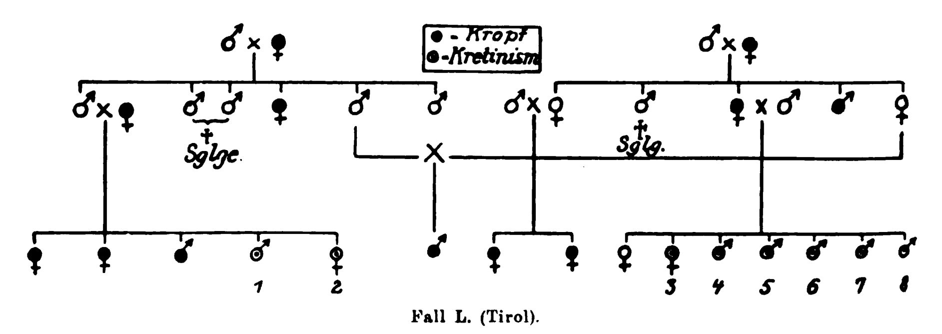
Wenn z. B. ein am 22. März 1908 geborenes Kind im Juni 1909 noch keinen Versuch zum Gehen macht, erst zwei Zähne und verkrümmte untere Extremitäten sowie eine noch daumenweit offene Fontanelle hat, oder wenn ein anderes Kind erst mit 3 Jahren angefangen hat zu laufen und zu sprechen und den Eindruck einer stark zurückgebliebenen Entwicklung macht, dann würde ich es aus diesen Feststellungen allein noch nicht wagen, auf Kretinismus zu schließen (selbst nicht im Kretinenmilieu!), sondern mindestens auch Rachitis in Betracht ziehen, von der auch *v. K.* angibt (1911, S. 135), sie könne sehr wohl neben Kretinismus in derselben Familie vorkommen. Für letzterer Erkrankung verdächtig möchte ich nach den in der Zeitschrift für öffentliche Gesundheitspflege 1914 (S. 12) publizierten Bildern, z. B. den Josef Kn. aus Tösens halten, auch wenn dessen Schwerfälligkeit („zerebrale Rachitis“?), Schwäche, Leistungsunfähigkeit und Beinverkrümmung während einer zweijährigen Schilddrüsenbehandlung zurückgegangen sind. Solche Weitherzigkeit des Autors hängt vermutlich mit seiner Begriffsbestimmung der kretinischen Degeneration zusammen. Er beurteilt diese (Münchener Vortrag 1913) nicht nach dem klinischen Bilde, sondern nach der Ätiologie. Zur Anwendung dieses auf anderen Gebieten bewährten Prinzips scheint die Ursachenfrage beim Kretinismus aber noch unzureichend geklärt. Geht man hiernach vor, dann läuft man m. E. Gefahr, eine bei aller Pleomorphie der kretinischen Entartung doch allzu weite Gruppe von Habitus-, Wachstums-, Hör- und Geistesstörungen dieser zuzurechnen, nur deshalb, weil die Träger dem vermeinten oder wirklichen „kretinogenen Gifte“ ausgesetzt waren oder (vom ursprünglichen Standpunkte des hochverdienten steiermärkischen Forschers aus) mit Kretinen in Kontakt gestanden haben.

Ferner: *v. Kutschera* und andere Forscher haben sich auf ihren Reisen durch ortskundige Personen (Ärzte, Pfarrer, Lehrer) Häuser und Familien mit Kretinen nennen lassen und auf diese Weise naturgemäß eine *Auswahl von besonders stark betroffenen Familien* kennengelernt. Solches Material muß unbedingt den von *Weinberg* so genannten „(literarisch-)kasuistischen Auslesefehler“ mit sich bringen. Auch mir wurde in Tirol auf meine Nachfragen als erste eine Familie genannt, von der sechs Geschwister betroffen waren. *v. Kutschera* aber kennt in Steiermark nicht allein fünf ebenso schwer betroffene Familien, sondern sogar solche mit 7, ja 8 kranken Geschwistern, und *Cerletti-Perusini* übertreffen diese Kasuistik noch durch ihren Bericht über 9 kretinische Nachkommen der Eltern Candi.

Die *Weinberg*sche Probandenmethode ist dazu bestimmt, dem Auslesefehler zu begegnen, und erreicht dieses Ziel auch, wenn man eine Auslese nur nach dem Vorkommen je *eines* Probanden in den Familien vornimmt, oder wenn die Wahrscheinlichkeit der Heranziehung der einzelnen Familien der Kranken-

zahl proportional ist, nicht aber, wenn man in der Weise vorgeht, wie es bisher beim Kretinismus geschehen ist — allerdings nicht zum Zwecke der Feststellung von Mendelzahlen, sondern im Dienste der Kontakterforschung. Mit dem besonderen Ziele der Erforschung von Erbverhältnissen wurden meines Wissens Kretinenstammbäume überhaupt noch nicht aufgestellt.

Solche Sachlage veranlaßte mich neuerdings, selbst Material zu sammeln (Ötztal), das aber noch mancher Ergänzung bedarf, und auf das endgültige Schlüsse nicht gestützt werden können, so daß ich von der Wiedergabe noch absehe. Heterophänie vorausgesetzt, schien mir der Erbgang der Anlage zu den endemischen Übeln sicher nicht dominant, vielleicht rezessiv; doch erhalte ich gleichfalls Mendelzahlen, die über die




Fall L. (Tirol).

Erwartung hinausgehen, trotzdem mir *mehr erratische Fälle* begegnet sind als den Vorgängern.

Nicht allein dieser Umstand, sondern auch anderes läßt an eine *Störung des einfach rezessiven Erbganges* denken, ganz ähnlich wie beim end. Kropfe. Nachkommen Eingewanderter erkranken zum Beispiel nach *v. Kutschera* nicht allein in der dritten — wie es durch Myxovariation bei Kretinismus frühestens möglich wäre —, sondern schon in der zweiten, ja in der ersten Generation[1]). Rasche Aggravierung des Übels nach

[1]) Daß im jugendlichen Alter Zugereiste selbst Kretinen werden, habe ich weder selbst erlebt, noch scheint es mir heute nach erneuter Einsicht in die ältere Literatur für irgendeinen Fall sichergestellt. Die Regel dürfte sein, daß Generationen vergehen, bis das Ereignis eintrifft. Berichte über Kretinismus in der 1. Filialgeneration Zugereister kenne ich von *Saint Lager*, *Bircher* sen., *v. Kutschera*. Nach *Finkbeiner* sind überall die Bürger (Einheimischen) mehr betroffen als die Fremden (S. 7 und 24), während andere Beobachter das Gegenteil fanden — so z. B. *v. Kutschera* (1911, S. 142 u. 153). Vielleicht werden die Fremden nach Generations-

Frequenz und Schwere in der Generationsfolge (Stammbäume von *Cerletti* und *Perusini*), lückenloses Befallenwerden ganzer Kinderreihen nichthomogametischer Eltern spricht in gleicher Richtung.

Hinsichtlich dieser Störung dürften dieselben Erwägungen am Platze sein, wie sie beim end. Kropfe oben schon angedeutet wurden. Es kommen a priori Idiokinese und Paraphorie in Betracht. Ob solche Veränderung der Keime unzweifelhaft statthat und ob sie deren Idio- oder deren Zytoplasma betrifft, ist meines Erachtens heute noch nicht sicher zu entscheiden. Für zytoplasmatische Keimschädigung und Nachwirkung eines so ektogen entstandenen Schadens auf die folgende Generation (in ganz unlamarckistischem Sinne!) sprechen beim end. Kretinismus folgende Beobachtungen — unter der Voraussetzung ihrer Richtigkeit —:

1. *Taussigs* Befund, daß für die Entstehung des Kretinismus der mütterliche Einfluß an Bedeutung stark den väterlichen Einfluß überwiege.

*Taussig* gelangt auf Grund seiner eigenen und früherer Erhebungen über familiären Kretinismus (vorwiegend Steiermark, Tirol und Bosnien) u. a. zu folgenden Schlüssen: „Ein direkter Einfluß des Vaters auf die Entstehung der Kretine ist ausgeschlossen. Nur der strumöse Zustand der Mutter verschuldet den Kretinismus. Wohl kann ein kropfiger Mann seine Frau mit Kropfvirus infizieren, worauf diese, gravid geworden, kretinische Kinder zur Welt bringt. Hingegen ist ein kretinischer Vater ohne jeden nachteiligen Einfluß auf die Nachkommenschaft.“

Damit geht der Autor reichlich weit. Auf der folgenden Seite bringt er selbst mehrere aus der Literatur gesammelte Fälle, worin ein kranker Vater in aufeinander folgenden Ehen mit je zwei gesunden Frauen kretinische Kinder zeugte. Der Standpunkt, von dem aus *Taussig* die Angelegenheit erörtert, ist von dem hier vertretenen freilich grundverschieden (diaplazentare Kropfgiftübertragung, Ansteckung der Frauen in der Ehe).

Das Überwiegen des *mütterlichen* Kropfeinflusses betont namentlich auch *Flinker* (siehe oben S. 265).

2. *Taussig* studierte an 416 Familien mit kretinischen Kindern eigener und fremder Erfahrung das Verhalten wiederholt auftretender Erkrankung in der Kinderfolge. In

---

nummern geschieden werden müssen, um hier Übereinstimmung und Klarheit zu erzielen.

*Köstl* gibt an, daß Kinder von Kretinenfamilien nach dem Wegzuge der Eltern gelegentlich noch als Kretine geboren werden.

83,5 % der Fälle wurden die kretinischen bzw. kretinoiden Kinder *unmittelbar hintereinander in kontinuierlicher Folge geboren,* und zwar lag, wenn die Frau noch kropffrei in die Ehe getreten war, diese Kretinenreihe zumeist mehr in der Mitte der Gesamtkinderreihe, andernfalls mehr im Anfange. (Vom kontagionistischen Standpunkte aus wird dies so gedeutet, wie das bekannte, wenn auch durchaus nicht gesetzmäßige analoge Vorkommen bei der Lues: zuerst noch keine Infektion, zuletzt Abschwächung dieser.)

3. Aus manchen Stammbäumen (besonders den italienischen) gewinnt man den Eindruck einer allmählichen Aggravierung eines in gleicher Richtung fortwirkenden Schadens; solche würde von der wohl mehr explosiven und vielgestaltig wirkenden Idiokinese weniger zu erwarten sein. Was diese (sicher nicht allein durch die geringere Übersichtlichkeit der älteren Generationen vorgetäuschte) Aggravierung anlangt, so gibt es *Analogien, die den Kinderarzt interessieren müssen.* Abgesehen von der schon erwähnten, in der Generationsfolge (ohne Rassenmischung!) ansteigenden Kropfbereitschaft der aus dem Flachlande bezogenen Ratten *E. Birchers* zeigen sich an demselben Versuchstier sowohl nach *Korenchevsky* (Lister-Institut London) als nach *Kramer-Howland* (John Hopkins) bei vitamin- und gleichzeitig mineralstoffarmer Ernährung die rachitischen Erscheinungen in der zweiten, dritten und vierten Generation „*gewissermaßen potenziert*".

4. Die Schadenswirkung erscheint auch beim Kretinismus vielfach *in quantitativer Abstufung*, was (Konstanz der äußeren Momente vorausgesetzt) auf dem Boden der Paraphorie wohl zwangloser Erklärung findet.

Im Handbuch der Kinderheilkunde (3. Aufl. 1. Bd S. 41) habe ich — an den kinderärztlichen Leser gewandt — dargelegt, daß der Angriffspunkt eines ektogenen Schadens grundsätzlich ein vierfacher sein kann: das Idioplasma der Keimzelle, das Idioplasma im Soma, das Zytoplasma der Keimzelle und das Zytoplasma im Soma, und daß die Wirkung eines und desselben äußeren Schadens je nach diesem Angriffspunkte eine grundverschiedene sein müsse. Bei den besprochenen endemischen Übeln hätten wir es nach Erörterungen in diesem Aufsatze möglicherweise mit einer maximalen Polytropie der Schädlichkeit zu tun, nämlich mit einer solchen, die an *allen* jenen vier Punkten gleichzeitig angreifen und Wirkungen

hervorbringen kann. (Idiokinese S. 252 u. 271, somatische Idiovariation S. 266, Paraphorie S. 256 u. 271, Beeinflussung des Zellebens im Sinne einer Stoffwechselstörung S. 234 u. 266.) Vielleicht darf solche Polytropie mit unserer Vermutung in Zusammenhang gebracht werden, daß es sich da um eine Noxe handelt, die nicht allein von einzigartiger Durchdringungsfähigkeit ist, sondern die auch nach bisherigem Wissen einer (primären) Gegenwehr des Organismus kaum begegnet.

---

Nicht Fragen zu lösen, sondern Fragen zu stellen, war meine vorwiegende Absicht in diesem Aufsatze. Wer die Literatur des Gegenstandes kritisch betrachtet, der wird zugeben, daß es — besonders hinsichtlich der endogenen Momente von end. Kropf und kretinischer Entartung — sehr an einer richtunggebenden, zeitgemäßen und klaren Fragestellung fehlte, und wird damit die Absicht gerechtfertigt finden, neuer Forschung Wege und Ziele zu suchen.

Soweit hiernach überhaupt von „Ergebnissen" gesprochen werden kann, möchte ich diese wie folgt zusammenfassen:

End. Kropf und Kretinismus stehen in ziffernmäßig nachweisbarer, fast maximaler Korrelation, und zwar dies nicht allein intrapersonell, sondern auch zwischen Mutter (Kropf) und Kind (Kretinismus).

Die unzweifelhafte Ortsgebundenheit des (auch Einwandernde ereilenden!) endemischen Schadens erweist das Wirken eines äußeren Krankheitsmomentes. Viele Einzeltatsachen hinsichtlich dieser Ortsgebundenheit sind mit der Annahme vereinbar, daß es sich um einen aktinischen (Strahlungs-) Schaden handelt, der von der Bodenbeschaffenheit irgendwie abhängig ist, nicht aber mit der Annahme, daß es sich direkt um die Wirkung von Radium und seinen Umsetzungsprodukten handelt. Der Angriffspunkt dieses Schadens können sowohl die eigentliche Erbsubstanz der Keimzelle als deren Restplasma, als auch ebendieselben Bestandteile von Körperzellen sein.

Neben dem äußeren Schadensmoment scheint ein inneres (endogenes) für das Zustandekommen von end. Kropf wie Kretinismus von Bedeutung. Dieses dürfte in beiden Fällen ein echtes Erbmoment (ein idiotypisches) sein, das die Anlage (Idiodisposition) mit sich bringt. Das Erbanlagemoment ist vielleicht für Kropf und Kretinismus identisch; vielleicht handelt es sich auch bloß um gemeinsame Entstehung und nicht zwangsläufige Bindung beider auf den weiteren Keimbahnwegen. Hier-

nach liegt zwischen Kropf und Kretinismus entweder Heterophänie (verschiedenartige Erscheinungsweise einer gleichen Erbanlage infolge wechselnder Entfaltungsbedingungen) oder Heteroidie (verschiedene Erbanlage) vor. Der Erbgang beider Anlagen erscheint im ganzen einfach rezessiv; doch machen es bemerkenswerte Abweichungen von der Erwartung in diesem Falle wahrscheinlich, daß entweder im Laufe der rezenten Generationen ein Neuauftreten von solchen Erbanlagen (Idiovariation durch idiokinetische Wirkung endemischer Außenfaktoren) oder aber — was weniger Einwänden begegnen wird — eine Weitergabe erlittener Keimveränderungen an die folgende Generation auf anderen Wegen als jenen der eigentlichen Erbsubstanz (Paraphorie) statthat.

Die besonderen Entstehungsbedingungen des end. Kretinismus könnten darin gelegen sein, daß der äußere Schaden weiter wirkt auf die ersten Entwicklungsstufen eines mit echt oder scheinbar erblichen (idiotypischen oder paraphorierten) Anlagen behafteten Organismus, dessen Erzeugerin an der Entfaltung gewisser Schutzleistungen während der Schwangerschaft durch eigene Schädigung behindert ist.

Die Rolle der Schilddrüse dürfte bei den vermeinten endemischen Übeln hauptsächlich darin liegen, daß selbe den durch Einwirkung des äußeren Momentes drohenden direkten Gewebsschäden zu begegnen in erster Linie berufen ist. Endemischer und sporadischer Kropf stehen einander in Wesen und Pathogenese vielleicht — entgegen geläufiger Anschauung — ebenso nahe wie die beiden entsprechenden Formen des Kretinismus.

## *Literaturverzeichnis.*

*Feer,* Kropfherz u. Thymusherz der Neugeborenen u. Säuglinge. Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 25. 1923. — *Bircher* sen., *H.,* Der end. Kropf usw. Basel. 1883. — *Schittenhelm* und *Weichardt,* Der end. Kropf usw. Berlin, J. Springer. 1912. — *Weichardt* und *Wolff,* Weitere Unters. über den end. Kropf. M. med. Wschr. 1916/9. — *Klinger* und *Hirschfeld,* Der gegenwärtige Stand der Kropfforschung. Korrespondenzbl. Schweizer Ä. 1914. — *Hesse,* Die Beziehungen zwischen Kropfendemie und Radioaktivität. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 110. 1913. — *Taussig.* Kropf u. Kretinismus. Jena. 1912. G. Fischer. — *Finkbeiner,* Die kretinische Entartung. Berlin. J. Springer. 1923. — *Lepsius,* bei Ewald, Deutsch. med. Wschr. 1910. Nr. 16. — *Heim,* bei Dieterle-Hirschfeld-Klinger. 1914. — *Répin,* Les eaux goîtrigènes. Revue d'Hygiènes et de Pol. sanit. April 1911. Goître expérimental. Compt. rend. Soc. biol. 29. VII. 1911. Bd. 71. — Ders., Nouvelles recherches sur le radioactivité des sources goîtrigènes. Compt. rend. Acad. sciences. Séances. 17. VIII. 1908 u. 19. X. 1908.

Bd. 147. — *v. Kutschera*, Zur Epidemiologie des Kretinismus. Österr. Sanitätswesen. 1909. — Ders., Zur Ätiologie. — Ders., Der end. Kretinismus, seine Ursachen u. Behandlung. Österr. Sanitätswesen. 1911. — Ders., Gegen die Wasserätiologie des Kropfes und Kretinismus. M. med. Wschr. 1913/8. — Ders., Weitere Beitr. z. Ätiol. d. Kropfes u. Kretinism. Prag. med. Wschr. Bd. 39. 1914. Beil. zu Nr. 7. — Ders., Kropf u. Kretinism. in Tirol u. Vorarlberg. Ztschr. f. öffentl. Sanitätswesen. 1914. — *v. Fellenberg*, Unters. über d. Vorkommen von Jod i. d. Natur. Mitt. a. d. Gebiete d. Lebensmitteluntersuchung u. Hyg. Bd. 14. Bern. 1923. — *Klinger* und *Montipel*, Weitere epid. Unters. über d. end. Kropf. Korrespondenzbl. Schweiz. Ä. 1915. — *Dieterle-Hirschfeld-Klinger*, Zum Kropfproblem. Korrespondenzbl. Schweiz. Ä. 1914 u. Münchn. med. Wschr. 1913. 33. — *Breitner*, Über die Ursache u. d. Wesen des Kropfes. W. klin. Wschr. 1912. — *Hirsch*, Handb. der hist.-geogr. Pathologie. Stuttgart. 1883. — *Scholz*, Klin. u. anat. Unters. über den Kretinismus. Berlin. 1906. Verl. Hirschwald, — *Saint-Lager*, Études sur les causes du crétinisme. Paris. 1867. — *Wegelin*, Zur Histogenese des end. Kropfes. Korrespondenzbl. Schweizer Ä. 1912. Nr. 9. — *Kocher*, Vorkommen u. Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. 1889. — *Grassi* und *Munaron*, Ricerche preliminari etc. Rendiconti accad. dei lincei. 1903 bis 1905. — *Schlagenhaufer* und *v. Wagner*, Beitrag zur Ätiol. u. Path. des end. Kretin. Wien 1910. — *v. Wagner-Jauregg*, Myxödem und Kretinismus. Aschaffenburgs Handbuch der Psychiatrie. Leipzig und Wien. Verlag Deuticke. 1912. — *Lustig*, Über die Ätiologie des end. Kropfes. Verh. X. intern. med. Kongr. Berlin. 1890. — *Carle*, La riforma medica. 1888. — *Bircher, E.* jun., Zur exper. Erzeugung der Struma. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 103. 1910. Weitere Beitr. zur exper. Erzeugung des Kropfes. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 9. 1911. — Ders., Das Kropfproblem. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 89. 1914. — *Blauel* und *Reich*, Versuche über künstl. Kropferzeugung. Beitr. z. klin. Chir. 1913. Bd. 83. — *Wilms*, Ursache und exp. Erzeugung des Kropfes. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 13. — *Pfaundler*, Diskussion. Verhandl. der Münchn. Gesellsch. für Kinderheilkunde. 1907. S. 24. — *Pfaundler* und *Wiskott*, Zur Kropffrage in Bayern. VI. Münchn. med. Wschr. 1923. Nr. 48. — *Pfaundler* und *v. Seht*, Über Syntropie von Krankheitszuständen. Ztschr. f. Kinderh. Bd. 30. 1921. — *Gockel*, Radioaktivität v. Boden u. Quellen. Sammlung Vieweg. Braunschweig. 1914. (Nach diesem Autor weitere Zitate aus *Elster* u. *Geitel*, *Fletscher*, *Knoche*, *Laus*, *Eve*, *Büchner*, *G. Meyer*, *Kurz* und *Schmidt*. *Smyth*.) — *v. d. Borne*, Untersuchungen über die Abhängigkeit d. Radioaktivität der Bodenluft v. geol. Faktoren. Ztschr. d. d. geol. Gesellsch. 1906. — *Rösch*, Untersuchungen über den Kretinismus in Württemberg. Erlangen. 1844. — *Krause, P.*, Zit. nach *Gottschalk* und *Nonnenbruch*, Die Wirkung v. Strahlenenergie usw. Strahlentherapie. Bd. 15. 1923. — *Fjellander*, Endemisk struma i Husby distrikt. Hygien. 1911. Nr. 7. — *Dedichen*, Zit. nach *Finkbeiner*. — *Löwenthal*, Grundriß der Radiumtherapie usw. Wiesbaden. Verl. Bergmann. 1912. S. 65. — *v. Ammon*, Über radioaktive Substanzen in Bayern. Geognost. Jahresh. Nr. 23. 1910. — *Henrich*, Über den Stand der Unters. der Wasser u. Gesteine Bayerns auf Radioaktivität. Ztschr. f. angew. Chemie. Bd. 33. 1920. — *Meyer* und *v. Schweidler*, Radioaktivität. B. G. Teubner. Leipzig-Berlin. 1916. — *Kratter*, Der alpine Kretinismus. Graz. 1884. — *Maumené*, Recherches expérimentales sur les

causes du goître. Compt. rend. Acad. sciences. 1866. Zit. nach Scholz. — *Hardy* und *Willcock, Jorisson* und *Ringer*, Zit. nach Falta, Behandlung inn. Krankh. m. radioakt. Substanzen. Berlin. 1918. J. Springer. — *Hotz*, Besprechung. Klin. Wschr. 1923. Nr. 41. — *Wieland*, Die hypothyreot. Konstitution usw. Ztschr. f. Kinderh. Bd. IV. 1912. — Ders., Erkrankungen der Schilddrüse. Pfaundler-Schloßmanns Handbuch der Kinderh. 3. Aufl. Bd. II. 1923. — *Dieterle*, Über end. Kretinismus usw. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 64. 1906. — *Wegelin*, Zur Histogenese des end. Kropfes. Korrespondenzbl. Schweizer Ä. 1912. Nr. 9. — *Thomas*, Drüsen m. inn. Sekretion. Brüning-Schwalbes Handbuch der path. Anat. d. Kindesalters. Verl. Bergmann. 1913. — *Hancke*. Beobachtungen über den Kropf. Hufelands neues Journal. Bd. 3. — *Siemens*, Die Erblichkeit des sporad. Kropfes. Ztschr. f. ind. Abstamm.- u. Vererb.-Lehre Bd. 18. 1917. — Ders., Einführung in die allg. Konstitut.- u. u. Vererbungspath. Berlin. 1921. J. Springer. — Ders., Zwillingspathologie. Berlin. J. Springer. 1924. — *Lenz*, Grundriß d. menschl. Erblichkeitslehre und Rassenhygiene v. Baur-Fischer-Lenz. 2. Aufl. München. Verl. Lehmann. 1923. — Ders., Die Bedeutung der stat. ermitt. Belastung mit Blutsverwandtschaft der Eltern. M. med. Wschr. 1919. Nr. 47. — *Riepold*, Die Erblichkeit d. Struma. Ztschr. f. ind. Abstamm.- u. Vererbungslehre. Bd. 14. 1915. — *Hoge*, The influence of temperature on the development of a Mendelian character. Journ. of exper. Zool. Vol. 18. 1915. — *Morgan*, Hybridization in a mutating period in Drosophila. Proceed. of the Soc. for exper. Biol. Vol. 7. 1910. — *Muller*, A factor for the fourth chromosoma of Drosophila. Journ. of exper. Zool. Vol. 17. 1914. — *O. Hertwig*, Radiumkrankheit. Arch. f. mikr. Anat. 1911. — *Talbot, Sollgruber* und *Hendry*, Ztschr. f. Kinderh. Bd. 37. 1924. — *Flinker*, Zur Pathogenese des Kretinismus. Wien. Klin. Wschr. 1911. Nr. 18. — *Fodéré*, Über den Kropf u. Kretinismus. Deutsch. v. Lindmann. Berlin. 1796. Zit. nach Scholz. — *Iphofen*, Der Kretinismus usw. Dresden. 1817. Zit. nach Scholz. — *Baillarger*, Enquête sur le goître et crétinisme. Paris 1873. Zit. nach Scholz u. a. — *Cerletti* und *Perusini*, L'endemia gozzo-cretinica nelle famiglie. Rom 1907. — *Korenchevsky*, Zit. nach György, Neuere Anschauungen a. d. Gebiete der Rachitislehre. Zentralbl. d. Kinderheilk. Bd. 15. — *Kramer-Howland*, Zit. nach György, Neuere Anschauungen a. d. Gebiete d. Rachitislehre. Zentralbl. d. Kinderh. Bd. 15. — *Eppinger*, Das Myxödem. Handb. der Neurologie v. Lewandowsky. IV. J. Springer. Berlin. — *Ewald*, Erkrankungen d. Schilddrüse usw. Nothnagels Handbuch. Wien u. Leipzig. 1909. — *Gottschalk* und *Nonnenbruch*, Die Wirkung v. Strahlenenergie usw., Strahlentherapie. Bd. 15. 1923. — *Hedinger*, Über das Kropfproblem. Verh. d. Schweiz. naturforsch. Ges. Neuenburg. 1920.

Der Freundlichkeit des Herrn Prof. Dr. *Erich Kaiser*, Direktors des Institutes f. allgem. u. angewandte Geologie in München, verdanke ich weitere Hinweise zu der geologisch-mineralogischen Seite der Frage, namentlich auf:
*Besson*, Compt. rend. Ac. sciences. 1908. Bd. 147. — *Moureu*, ebenda. 1904. Bd. 139 u. 1913. Bd. 156. — *Weissenberger*, Zentralbl. f. Mineral. Geol. 1914. — *Sahlbom*, Ark. för Kemi, Mineral. och Geol. Bd. 6. — *Bandl*, Physik. Ztschr. 1916. Bd. 17. — *Smyth*, Phil. Mag. Serie 24. 1912. — *Schiffner*, *Schiffner* und *Weidig*, Radioaktive Wässer in Sachsen. Freiberg. 1909. — *Czakó*, Ztschr. f. angew. Chemie. Bd. 82. 1913.

XVIII.

# Zur Splenomegalie Gaucher im Säuglingsalter[1]).

Von

Dr. MAX REBER,
Basel.

Die Splenomegalie Type Gaucher scheint eine überaus seltene Erkrankung zu sein. *Pick* berichtet in einer 1922 in der „Medizinischen Klinik" erschienenen Arbeit von nur 21 in der medizinischen Literatur bekannten Fällen; bei 13 von diesen wurde die Diagnose durch die Obduktion, in 8 Fällen durch die Splenektomie gestellt. Die Seltenheit der Krankheit dürfte es also allein schon rechtfertigen, wenn ich über 2 von mir beobachtete Fälle berichte. Als ein Charakteristikum der Krankheit wird in der Mehrzahl der Publikationen der protrahierte, durch Jahre sich hinziehende Verlauf erwähnt; *Lippmann* spricht von einem Fall, der 36 Jahre gedauert hat. Demgemäß wurde hauptsächlich bei Erwachsenen die Krankheit genauer beschrieben und die Diagnose durch Obduktionen sichergestellt, wenn auch die Krankheit, was weniger bekannt ist, bei Kindern nicht ganz selten beobachtet wurde. *Collier* sezierte 1895 ein 6jähriges Mädchen und *Bovaird* 1900 ein 13jähriges Mädchen, die an Morbus Gaucher litten. Ferner ist neulich von *Fahr* und *Stamm* bei einem 3jährigen Knaben die Gauchersche Krankheit nach dem Sektionsbefunde diagnostiziert worden. Mehrfach wurde wegen des familiären Charakters der Krankheit bei mit Milztumor behafteten Kindern von 3—11 Jahren die Diagnose intra vitam vermutungsweise gestellt, welche durch die Sektion eines älteren Geschwisters sicherstand.

Meine Fälle bieten dadurch ein besonderes Interesse, weil es sich um 2 im Säuglingsalter beobachtete und zur Sektion gekommene Kinder handelt.

---

[1]) Vortrag, gehalten am 8. November 1923 in der Medizinischen Gesellschaft zu Basel.

Soviel ich aus der Literatur ersehe, sind bis jetzt erst vier Fälle bei Säuglingen beschrieben; leider waren mir die Originalarbeiten nicht alle zugänglich.

1. und 2. Knox, J. H. M., Wahl, Ir. H. R., und Schmeißer, H., Gaucher's disease. Bull. of John Hopkins Hosp. 27. 1916. (Tod mit 11 und 15 Monaten, Geschwister.)

3. Rusca Carlo Lamberto. Sul morbo del Gaucher. Contributo allo studio delle malattie sistematiche dell' apparato emo-linfopojetico. Haematologica. Bd. 2. H. 3. 1921.

4. Gerstl, Rachit., Zwergwuchs und Splenomegalie Gaucher. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 69. H. 5. 1921. (Obduziert von Kraus.)

Bei einem in einer Publikation von *Pick* erwähnten, von *Nauwerck* obduzierten, 9 Monate alten Säugling ergaben Erkundigungen beim Obduzenten, daß die Diagnose auf Splenomegalie Gaucher mehr als fraglich erscheint. Ferner teilte mir Professor *Rößle* mit, daß er in Jena einen 3 Monate alten Säugling seziert hat, bei welchem die Krankheit gefunden wurde.

Die Krankheit wurde zuerst 1882 von *Gaucher* beschrieben; sie ist unter dem Namen „Splenomegalie Type Gaucher" bekannt oder auch, nachdem *Schlagenhaufer* 1907 in „Virchows Archiv für pathologische Anatomie" sich eingehend mit der Materie befaßt hat, „Gaucher-Schlagenhaufersche Splenomegalie".

Bevor ich auf das Wesen der Krankheit näher eingehen möchte, lasse ich die Krankengeschichten meiner beiden Fälle folgen. Dabei will ich vorweg bemerken, daß ich beim ersten Falle intra vitam in keiner Weise an diese seltene Erkrankung dachte, und das um so mehr, da Symptome von seiten des Nervensystems derart im Vordergrunde standen, daß selbst von spezialistischer neurologischer Seite an polienzephalitische Prozesse gedacht wurde.

*Krankengeschichten.*

Eltern beide kräftig, gesund, haben beide negativen Wassermann. Ein 1916 geborenes Mädchen ist bis jetzt gesund.

*1. Fall.* Werner J., geboren 12. 9. 1919 als zweites Kind. Schwangerschaft, Geburt ohne Besonderheiten. — 26. September. Gewicht 3200 g. Bis Februar 1920 normale Entwicklung, gute Zunahme, zuerst mit Allaitement mixte, später mit Kuhmilch-Paidolmischungen und Nutromalt.

Von Februar an trinkt Kind schlecht, schreit viel, hat meist erhöhte Temperatur. Deutliche Nackensteifigkeit, zeitweise gespannte Fontanelle. Lumbalpunktion ergibt keine Zeichen für Meningitis. — Blaß. Pirquet negativ. Von Ende Februar an laryngospasmusartige Anfälle, durch Calc. bromat. günstig beeinflußbar. — Urin opal, keine Leukozyten, keine Zylinder im Zentrifugat. Im März dyspeptische Stühle, Laroson ohne Erfolg, gute Stühle bei Eiweißmilch. Von Ende März bis Mitte April keine Stimmritzenkrämpfe.

Extremitäten hypertonisch, die meisten Reflexe gesteigert. Oft erhöhte Temperatur bis Fieber.

Am 14. Mai hohes Fieber, am 15. Mai morgens Exitus let. unter Erstickungssymptomen.

*Sektion* am 17. 5. durch Prof. *Hedinger.* (Auszug aus dem Protokoll):

Mageres, blasses Kind. Geringgradiger Hydrocephalus chronicus externus. Anämie und geringes Ödem der Gehirnsubstanz. — Lungen blaß, in den abhängigen Partien stark ödematös. Bronchial- und untere Zervikaldrüsen klein. Thymus klein. — Herz etwas vergrößert, Spitze vom linken Ventrikel gebildet. Myokard blaß, transparent. Herzkammern etwas erweitert. — Milz um das 3fache vergrößert, Kapsel zart, Pulpa braunrot, von normaler Konsistenz, Follikel klein, Trabekel deutlich. — Nebennieren fettarm; Nieren anämisch, sonst ohne Besonderheiten. — Magen- und Darmschleimhaut blaß, Follikel klein, hier und da mit schmalem, schwärzlich pigmentiertem Saum. Mesenteriale und retroperitoneale Lymphdrüsen klein. — Pankreas anämisch. — *Leber* vergrößert, 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, Serosa zart. Auf Schnitt Gewebe sehr blaß, azinöse Zeichnung undeutlich, Glissonsche Scheiden nicht verbreitert, Konsistenz herabgesetzt. — Wirbelkörper mit dunkelrotem Mark, Knochen gut schneidbar, Knochenknorpelgrenze an den Rippen gerade, keine Verbreiterung der Verkalkungszone.

„Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergibt keine bestimmten Resultate, weil die Organe bereits postmortal zu stark verändert sind. Man erkennt hingegen namentlich in der Milz reichliches braunes Pigment und in der Leber ausgedehnte Verfettung der Leberzellen. In der Milz sind außerdem große, rundliche Zellen nachzuweisen, die es wahrscheinlich machen, daß hier einer der seltenen Fälle von Splenomegalie Gaucher vorliegen könnte. Eine sichere Diagnose ist bei den schlecht erhaltenen Organen nicht möglich." (Prof. *Hedinger.*)

*2. Fall.* Doris J., Geschwister von Werner J., geboren 7. Oktober 1922. Zartes, untergewichtiges Kind, am 22. November 2800 g Gewicht. Langsames Gedeihen, am besten anfangs mit Brustmilch und Buttermehlnahrung. Von Anfang März 1923 an wenig Zunahme bei guten Stühlen und kalorienreicher Nahrung.

Ende März einmal Brechen mit etwas Blut, nachher sehr elend. Von da an kein Appetit mehr. Zunehmende Blässe. Im April Hypertonie der Extremitäten, zeitweise Nackensteifigkeit, lebhafte Patellarreflexe, Trousseau und Chvostek negativ. Anfälle von spastischem Reizhusten, dabei Lungen ohne Besonderheiten. Schreit oft bei Berührung.

Die Blutuntersuchung (Dr. *E. Bernoulli*) ergibt am 17. 4. rote Blutkörperchen 4016000, Hämoglobin 62%, Färbindex 0,78. Leichte Polychromasie, einzelne punktierte Erythrozyten, leichte Poikilozytose und Anisozytose, keine kernhaltigen Körperchen. Weiße Blutkörperchen 11800, davon Lymphozyten 69,2%, Monozyten 3,2%, Neutrophile 26%, Eosinophile 1,2%, Basophile 0,4%, keine Markzellen, Blutplättchen nicht vermindert.

Anfang Mai akute Dyspepsie, Larosan ohne Erfolg, Besserung bei Eiweißmilch, erhielt zuletzt nur Ammenmilch. Seit Dyspepsie Fieber. Anfang Mai Milztumor konstatierbar, unterer Pol Nabelhöhe. Leberrand 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens fühlbar, weniger hart als Milz. Pirquet negativ. Urin (katheterisiert): Spur opal, keine Leukozyten, keine Zylinder im Zentri-

fugat. Haut und Schleimhäute sehr blaß, Dorsalseite der Finger teilweise stark pigmentiert. Bekam zuerst Ferr. reduct., später Arsazetin. Häufig Reizhustenanfälle, mit Calc. bromat günstig zu beeinflussen.

Blutuntersuchung (Dr. *Bernoulli*) vom 8. Mai ergibt: Rote Körperchen 3488000, Hämoglobin 56,5%. Deutliche Poikilo- und Anisozytose, punktierte Erythrozyten, keine kernhaltigen Blutkörperchen. Weiße Körperchen 9600, davon Lymphozyten 55,6%, Monozyten 3,6%, Neutrophile 40%, Eosinophile 0,4%, Basophile 0,4%, keine pathol. Zellen. Nahrungsaufnahme wird zunehmend schlechter. Am 14. 5. hohes Fieber. Lungen ohne Besonderheiten. Milztumor stark gewachsen, reicht bis zirka 1 Querfinger oberhalb der l. Leiste. Am 17. Mai Exitus let. im Anschluß an einen Hustenanfall. —

*Sektion* am 18. Mai, ausgeführt durch Dr. *Gerlach*, ergibt: „*Splenomegalie, hochgradige Leberschwellung, Schwellung der paraaortalen und der portalen Lymphknoten; allgemeine schwere Anämie.* — Perakute, doppelseitige aszendierende, interstitielle, eitrige Nephritis. — Geringe Dilatation des Herzens, Wassermann des Herzblutes negativ. Lungenblähung. — Hydrozephalus externus mäßigen Grades. — Kleine Blutung der Nierenkapsel. — Schiefrige Pigmentierung des lymphatischen Apparates des unteren Dünndarms. — *Pachymeningitis haemorrhagica interna* über dem linken Tentorium cerebelli. — Nebenmilzen."

„Die *mikroskopische Untersuchung* der Milz ergibt eine sehr reichliche Durchsetzung mit großen, sehr hellen, protoplasmareichen Zellen vom Typ Gaucher. Die Milzstruktur ist durch die massenhafte Entwicklung der Gaucher-Zellen ganz verwischt, von den Lymphfollikeln sind nur hier und da noch spärliche Reste vorhanden. Fast noch ausdrucksvoller ist die Entwicklung der Gaucher-Zellen in den kleinen Nebenmilzen, die nur noch ver- verschwindende Reste von Pulpa und lymphoidem Gewebe zwischen den massenhaften Gaucher-Zellhaufen enthalten. Die Fettfärbung läßt kein Fett in den Gaucher-Zellen erkennen.

Sowohl mediastinale als mesenteriale Lymphknoten zeigen untereinander das gleiche Bild, nämlich eine sehr reichliche Entwicklung von Gaucher-Zellen bei mehr oder weniger ausgedehntem Schwund des lymphatischen Gewebes.

In der Leber finden sich ebenfalls sehr reichliche Gaucher-Zellen. Die Leberstruktur ist durch diese ganz verwischt, da die Läppchen durch die Gaucher-Zellen zum Teil in einzelne Gruppen von Leberzellen getrennt sind, die deutliche Druckatrophie zeigen.

Das Knochenmark zeigt die für das Alter gewöhnliche Zusammensetzung; doch fallen bei schwacher Vergrößerung schon zum Teil einzelne, zum Teil in Gruppen zusammenliegende große helle Zellen auf, die sich bei genauer Untersuchung als typische Gaucher-Zellen erweisen.

Einen ganz besonders auffallenden Befund zeigt der Thymus. Hier ist jede Trennung zwischen Rinde und Mark verlorengegangen. Lymphatisches Gewebe findet sich nur noch ganz wenig, und zwar vorwiegend in der Umgebung der reichlich vorhandenen, teilweise verkalkenden Hassalschen Körperchen. Im übrigen wird das voluminöse Organ histologisch gebildet von ganz massenhaften Ansammlungen von typischen großen hellen Gaucher-Zellen."

Was nun zunächst die *Ätiologie* der Krankheit anbetrifft, so ist dieselbe noch vollständig in Dunkel gehüllt. In Anbe-

tracht der Anämie und der großen Milz wurde an *Lues* gedacht; doch wurden nie luetische Veränderungen in den Organen gefunden, und auch die Wa.R. fiel stets negativ aus. Verschiedentlich wollte man die *Tuberkulose* verantwortlich machen, weil mehrmals zugleich tuberkulöse Prozesse in den Drüsen und in der Pleura gefunden wurden, nie aber in der Milz. Trotzdem möchte *Schlagenhaufer* die Tuberkulose auch ohne Bazillenbefund und ohne Tuberkel als eventuelle Mitursache in Betracht ziehen. Bei der Häufigkeit der Tuberkulose ist wohl ein zufälliges Zusammentreffen beider Krankheiten wahrscheinlicher. Bei vielen Fällen, so auch bei den unsrigen, sprach absolut nichts für Tuberkulose; auch war die Pirquetsche Probe bei beiden Geschwistern negativ. Des großen Milztumors wegen wurde natürlich auch an *Malaria* gedacht, doch ohne jeglichen positiven Plasmodiennachweis. Bei unseren Fällen fällt diese Ätiologie aus naheliegenden Gründen weg, abgesehen davon, daß die Eltern nie in einer Malariagegend weilten. Auch an toxische Ursachen eventuell alimentärer Natur wurde gedacht, doch ohne über Hypothesen hinauszukommen.

Auffallend ist, daß weitaus die Mehrzahl aller Fälle beim *weiblichen Geschlecht* beobachtet wurde; bei meinen Beobachtungen handelt es sich das eine Mal um einen Knaben, das andere Mal um ein Mädchen.

Besonders typisch ist das *familiäre Auftreten* der Krankheit, und zwar nur in einer Generation; auch unsere beiden Fälle waren Geschwister. Nur in einem Falle soll Vater *und* Kind an der Krankheit gelitten haben, wobei aber die Diagnose pathologisch-anatomisch nicht bestätigt ist. Es sind Familien bekannt, in denen 4 Geschwister die Krankheit hatten und nur 2 Geschwister gesund blieben, zum Teil nur klinisch beobachtet. Häufig liest man in den Anamnesen, daß Geschwister von obduzierten Fällen eine große Milz hatten. Daß nur 1 Kind in der Familie oder das einzige Kind an Splenomegalie erkrankt, ist ebenfalls beschrieben, so z. B. in den Fällen *Risel, Gerstl, Rusca, Stamm* und *Fahr*.

Wann die Krankheit beginnt, ist schwer zu sagen. In Anbetracht des familiären Auftretens, der Beobachtungen bei Kindern und ganz besonders bei Säuglingen ist es wohl möglich, daß die Krankheit, wenn auch nicht klinisch, so doch *pathologisch-anatomisch* als *kongenital* bezeichnet werden darf. In *klinischer Beziehung* dürfte der *Beginn* bei unseren beiden

Fällen zirka *in den 5. Lebensmonat* verlegt werden. Der von *Rusca* beschriebene Säugling entwickelte sich gut bis zum 6. Monat, und beim Falle *Gerstl* wurde ebenfalls mit 6 Monaten eine Milz- und Leberschwellung konstatiert.

Eingangs wurde schon erwähnt, daß nach früheren Beobachtungen die Krankheit einen auffallend langsamen, durch Jahre sich hinziehenden Verlauf nahm. *Niemann* berichtet im Jahre 1914 im „Jahrbuch für Kinderheilkunde" über einen bei einem 17 Monate alten Mädchen zur Obduktion gekommenen Krankheitsfall unter dem Namen „ein unbekanntes Krankheitsbild", der meiner Ansicht nach mit ziemlicher Sicherheit als Gauchersche Krankheit aufgefaßt werden darf. Er glaubt den Morbus Gaucher trotz vorhandener „großer Zellen" in der Milz wegen des jungen Alters der Patientin, wegen des raschen Verlaufes und des Fehlens eines familiären Auftretens ausschließen zu müssen, Argumente, welche, wie die verschiedenen Säuglingsfälle beweisen, nicht gegen Gauchersche Krankheit sprechen.

In *symptomatischer* Hinsicht steht, wie der Name der Krankheit schon andeutet, ein erheblicher *Milztumor* im Vordergrunde. Das Gewicht der Milz betrug in einem Falle 8 kg. In unserem zweiten Falle reichte die Milz bis fast zur linken Leiste herab. Die Milz resp. ihre Ränder fühlen sich hart, derb an, im Gegensatz zur mehr teigigen Konsistenz bei Leukämie.

Bei einem unserer Fälle wurden mehrere zirka bohnengroße *Nebenmilzen* gefunden, die eine in der Nähe der Milz, eine andere weit entfernt im Abdomen. Es ist das vielleicht ein zufälliger Nebenbefund, der mit der Krankheit nichts zu tun hat, um so mehr, da nach *Hirschfeld* gerade bei Kindern relativ häufig Nebenmilzen angetroffen werden. *Albrecht* beobachtete 400 Milzen bei einem Falle. Immerhin sei erwähnt, daß beim ersten von *Gaucher* beschriebenen Falle ebenfalls eine Nebenmilz vorhanden war.

Ferner gehört zum Krankheitsbild ein *Lebertumor*, der weniger große Dimensionen annimmt als derjenige der Milz. Die Konsistenz ist, soviel ich nach einem meiner Fälle aussagen kann, weniger derb als bei der Milz. Auch *Fahr* und *Stamm* beobachteten einen weicheren Leber- und einen derberen Milztumor.

Aszites scheint nach weitaus der Mehrzahl der Fälle kein Symptom der Krankheit zu sein. Einmal wurde etwas hämor-

rhagischer Aszites gefunden, ferner bei einem von *Risel* zitierten Falle 150 ccm klare, gelbe Flüssigkeit. Auch beim *Niemann*schen Falle, wenn derselbe als Gaucher bezeichnet werden darf, ist etwas Aszites notiert.

In den meisten Fällen ist von einer *Hautverfärbung* die Rede. Die Haut wird bronzefarben, graugelb, gelbbraun, subikterisch und einige Male direkt ikterisch genannt. Auch ohne Arsentherapie wurde Braunfärbung konstatiert. Bei unserem zweiten Falle war die Gesichtshaut blaßgelb, etwas bräunlich, die Dorsalseite der Finger am Endglied deutlich braun pigmentiert.

In den Krankengeschichten der Erwachsenen ist fast regelmäßig von *Blutungen* der verschiedensten Art die Rede. Besonders häufig werden Epistaxis und Zahnfleischblutungen erwähnt, ferner Hämorrhagien unter die Haut an Armen und Beinen; in einem Falle wurden Blutaustritte in den Oberschenkelmuskeln angetroffen. Außer einmaligem Brechen von etwas Blut wurden bei unseren Fällen keine Blutungen beobachtet, wenn nicht die bei der Sektion des Mädchens gefundenen rotgelben Auflagerungen über dem linken Tentorium cerebelli hierher zu rechnen sind. Vielleicht aber handelt es sich nur um Reste veränderten Blutfarbstoffes als Folge eines bei der Geburt entstandenen leichten Tentoriumrisses. Immerhin findet sich im Sektionsbericht des von *Fahr* und *Stamm* beobachteten Falles ebenfalls Pachymeningitis haemorrhagica notiert.

Von zahlreichen Fällen liegen genaue *Blutuntersuchungen* vor. Was zunächst die roten Blutkörperchen anbetrifft, so ist zu bemerken, daß bei den Erwachsenen die Zahl meist der Norm entspricht. Alle Fälle mit verminderter Erythrozytenzahl betreffen Kinder mit Ausnahme eines von Gaucher beschriebenen Falles. Bei einem 3jährigen Kinde wurden 2 100 000 gezählt, bei einem 11monatigen 3 160 000; bei einem 7 Monate alten Kinde wurde das Blut normal befunden. Beim Mädchen unserer Fälle wurden zuerst 4 016 000 Erythrozyten gezählt, was für Säuglinge fast noch der Norm entspricht (4,1—5,2 Mill. normal), 3 Wochen später nur noch 3 488 000.

Die Hämoglobinwerte schwanken bei Erwachsenen zwischen 65 und 95%; bei Kindern habe ich nur 3 diesbezügliche Angaben gefunden, bei welchen das Hämoglobin 40%, 35% und 30% betrug, beim letzten Falle ante mortem sogar nur 18%. Unser zweiter Fall zeigte zuerst 62%, nachher 56,5%.

In bezug auf die weißen Zellen wurde bei Morbus Gaucher häufig eine erhebliche Leukopenie konstatiert. Es finden sich bei Erwachsenen Zahlen wie 3500, 1300, einmal sogar nur 800, während bei Kindern die Zahlen sich meist innerhalb der normalen Grenzen bewegen; nur einmal wurden 5800 gezählt bei einem 3 jährigen Kinde; bei unserem Falle zuerst 11 800, nach 3 Wochen 9600 (normale Werte beim Säugling 8—13 000). Daß gerade bei Säuglingen die Zahl der weißen Zellen nicht vermindert ist, läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß eine Leukopenie wegen des raschen Krankheitsverlaufes nicht zustande kommen kann. Hie und da wurde eine Verminderung der Neutrophilen, zeitweise der Lymphozyten beobachtet.

Folgende Zusammenstellung zeigt die Verteilung der einzelnen Zellen im weißen Blutbilde beim Falle *Rusca* (11 Monate alt), beim zweiten unserer Fälle verglichen mit den normalen Zahlen beim Säugling nach *von Pfaundler*.

| | Fall Rusca | Eigene Beobachtung | Normale Zahlen (nach *v. Pfaundler*) |
|---|---|---|---|
| Neutrophile . . . . . . . . | 40 % | 26 %<br>40 % | 27—36 % |
| Monozyten . . . . . . . . | 14 % | 3,2 %<br>3,6 % | 9—15 % |
| Lymphozyten. . . . . . . | 46 % | 69,2 %<br>55,6 % | 50—55 % |

In bezug auf die niederen Monozytenzahlen beim eigenen Falle im Vergleich zu den angegebenen Normalzahlen erfahre ich durch Dr. *E. Bernoulli*, der die Blutuntersuchung vorgenommen hat, daß er, gestützt auf ein großes Material in Basel, gewohnt ist, bedeutend kleinere Zahlen für Monozyten bei Kindern zu finden als z. B. *von Pfaundler*. Im übrigen darf das weiße Blutbild als annähernd normal bezeichnet werden.

Bei zwei Gaucher-Fällen wurde die Zahl der Thrombozyten das eine Mal wenig, das andere Mal wesentlich vermindert gefunden, eine Erklärung für die Entstehung der beobachteten Blutungen. Die Blutplättchen waren bei unserer Beobachtung schätzungsweise nicht vermindert.

*Summa summarum findet man bei Morbus Gaucher häufig ein ganz normal zusammengesetztes Blut, hie und da besonders gegen das Ende der Krankheit eine zunehmende sekundäre Anämie, bei Erwachsenen häufig eine Leukopenie.*

Da pathologisch-anatomisch auch im *Knochenmark* Veränderungen gefunden werden, darf es nicht wundernehmen,

daß mehrmals die Knochen, besonders das Sternum, druckempfindlich waren. Daß die Empfindlichkeit bei Berührung beim zweiten unserer Fälle von den Knochen ausgelöst wurde, sei nur vermutungsweise ausgesprochen.

Der *Urin* war, soweit erwähnt, ohne Besonderheiten; bei unseren Beobachtungen wurde eine leichte Opaleszenz, keine Leukozyten, keine Zylinder konstatiert.

Charakteristisch bei Erwachsenen ist die *Fieberlosigkeit*, während beim von *Gerstl* beschriebenen Säuglingsfalle mäßiges Fieber konstatiert wurde. Auch bei größeren Kindern ist sub finem Fieber gemessen worden. Auch meine beiden Patienten wiesen bald nach Beginn der klinischen Symptome subfebrile bis leicht febrile Temperaturen auf und hatten beide ante mortem hohes Fieber.

Bezeichnend für die Krankheit bei Säuglingen scheint ein *schlechtes Gedeihen* im Anfangsstadium zu sein ohne nachweisbare Ursache trotz reichlichen Kalorienangebotes und guten Stühlen, ferner später *dyspeptische* Erscheinungen; so mußte wie bei unseren beiden Kindern auch beim *Gerstl*schen Falle zeitweise mit Eiweißmilch ernährt werden. Daß beim schweren, progredienten Krankheitsbilde die Ernährung der appetitlosen Säuglinge eine schwierige Aufgabe für den behandelnden Arzt darstellt, dürfte ohne weiteres einleuchten.

Für die verschiedenen Symptome von seiten des *Nervensystems*, welche bei meinen beiden Patienten sehr ausgeprägt waren, habe ich bei den publizierten Fällen so viel wie nichts gefunden. Einzig bei dem von *Rusca* beschriebenen 11 Monate alten Knaben ist von einer Muskelhypertonie die Rede, wie sie bei unseren beiden Fällen anchweisbar war. Nirgends habe ich etwas finden können von gesteigerten Reflexen, besonders Patellarsehnenreflexen, wie sie bei unseren Kindern so deutlich waren. Einzigartig für unsere Fälle sind die laryngospasmusartigen Anfälle einerseits sowie der in Paroxysmen auftretende spastische Reizhusten andererseits, ferner eine zeitweilige Fontanellenspannung beim einen Säugling sowie mehrmals beobachtete Nackensteifigkeit bei beiden Geschwistern. Welcher Zusammenhang zwischen der Gaucherschen Splenomegalie und diesen nervösen Symptomen besteht, ist schwer zu sagen. Vielleicht handelt es sich um Drucksymptome, ausgelöst durch den bei beiden Sektionen nachzuweisenden Hydrocephalus externus.

Die Diagnose konnte in den meisten, so auch bei unseren

Fällen erst post mortem durch die mikroskopische Untersuchung der Milz mit Sicherheit gestellt werden, in einigen Fällen aus der intra vitam zwecks Therapie extirpierten Milz. In einem Falle konnte durch die Untersuchung einer per laparotomiam gewonnenen Nebenmilz die Krankheit aufgeklärt werden. Auch wurde intra vitam die Milz punktiert, in einem Falle sogar durch Harpunierung ein kleiner Milzzylinder gewonnen, welcher gehärtet wurde und mikroskopisch die für Morbus Gaucher typischen Veränderungen zeigte. *Herm. Moro* hat, soviel ich aus der Literatur ersehe, bei zwei Geschwistern im Verlaufe der Krankheit schon die Diagnose auf Morbus Gaucher gestellt, bei welchen aber die Bestätigung durch die Obduktion noch aussteht. Diese Fälle könnten eventuell zu dem von *Lange* und *Shippers* beschriebenen Krankheitsbilde gehören; diese fanden bei mehreren Geschwistern derselben Familie die klinischen Symptome der Gaucherschen Splenomegalie; in zwei exstirpierten Milzen wurden jedoch die sogenannten Gaucherzellen vermißt.

*Differentialdiagnostisch* in klinischer Hinsicht kommen zunächst die bei Besprechung der Ätiologie schon gestreiften Krankheiten in Betracht. Lues kann durch den negativen Wassermann ausgeschlossen werden, Tuberkulose für die meisten Fälle allein schon durch den fieberlosen Verlauf, negativen Pirquet, bei unseren Patienten ferner durch das Fehlen jeglicher Infektionsquelle bei gesunden Eltern und sorgfältigster Pflege von Geburt an. Gegen Malaria spricht unter anderem die Temperaturkurve und das Fehlen von Plasmodien im Blute. Nicht in Betracht kommen nach dem Blutbefunde die perniziösen Anämien sowie alle leukämischen Prozesse. Da bei Morbus Gaucher Drüsenschwellungen fehlen, kommt auch die Pseudoleukämie *Cohnheim-Pinkus* wenig in Erwägung. Die kindlichen Fälle von Splenomegalie Gaucher haben mit der Jaksch-Hayemschen Anämie in klinischer, nicht in pathologisch-anatomischer Beziehung einige gleiche Symptome, so der große Milz- und Lebertumor und die Blässe; doch geht letztere Krankheit immer mit starker Rachitis und auch Lymphdrüsenschwellungen einher; ferner ist die Zahl der roten Blutkörperchen dabei stark herabgesetzt; es finden sich viele Normoblasten und Megaloblasten und meistens eine Vermehrung der Leukozyten. Auch geht die Krankheit meist in Heilung über.

Während der *Verlauf* der Splenomegalie Gaucher bei Erwachsenen ein sehr protrahierter, relativ gutartiger, wenn auch

progredienter ist, wobei die Patienten sehr häufig nach vielen Jahren erst an einer interkurrenten Krankheit zugrunde gehen, scheint bei Säuglingen nach den bisherigen Mitteilungen die Krankheit akut zu verlaufen und in einigen Monaten, beim einen unserer Fälle in $2\frac{1}{2}$, beim anderen in $3\frac{1}{2}$ Monaten zum Exitus zu führen. Beim Falle *Niemann*, der wahrscheinlich auch zur Gaucherschen Krankheit gehört, wurde mit 2 Monaten schon ein Milztumor konstatiert, während der Tod erst mit 17 Monaten eintrat.

Eine erfolgreiche *Therapie* ist bis jetzt nicht bekannt. Arsen hat versagt. Mehrfach wurde die Splenektomie ausgeführt, doch meist ohne Erfolg. In einem von *Kraus* beschriebenen Falle ist angegeben, daß 9 Monate nach der Milzexstirpation die Patientin frei von krankhaften Erscheinungen gewesen sei; ob die Besserung resp. Heilung angehalten hat, entzieht sich der Beobachtung. Daß die Splenektomie kaum Dauerresultate erzielen dürfte, scheint mir deshalb plausibel, weil die Krankheit nicht nur in der Milz, wie wir bei Besprechung der pathologisch-anatomischen Verhältnisse sehen werden, liegt, sondern im ganzen lymphatisch-hämatopoetischen System.

Während die Krankheit in klinischer Beziehung keine sicheren pathognomonischen Symptome hat, so kann dagegen in *pathologisch-anatomischem Sinne* aus der mikroskopischen Untersuchung verschiedener Organe die Diagnose absolut sicher gestellt werden. *Das Typische der Krankheit besteht in zahlreichen 20—80 μ großen, runden oder polyedrischen Zellen,* die man „*Gaucherzellen*" zu nennen pflegt, welche man vor allem in der Milz findet; ihr Protoplasma ist schwer färbbar; sie enthalten einen oder mehrere besser färbbare Kerne; sie sind oft abgeplattet, haben zum Teil Fortsätze und verdrängen stark das Milzgewebe; sie enthalten oft rote Blutkörperchen und Pigment, wodurch die Anämie und eigentümliche Pigmentierung vieler Patienten eine gewisse Erklärung finden. Während *Gaucher* die Zellen für epithelialen, *Bovaird* für endothelialen Ursprungs hält, sind in neuerer Zeit Pathologen wie *Schlagenhaufer, Pick* und mit einer kleinen Reserve auch *Risel* der Ansicht, daß sie aus dem retikulären Gewebe entstehen. *Knox* konnte Lipoide in den Zellen nachweisen, was *Schlagenhaufer* und *Pick* nie gelungen ist. Diese Gaucherzellen werden nun oft auch in der Leber, in den Lymphdrüsen und im Knochenmark gefunden, so auch im zweiten unserer Fälle.

Vereinzelt sind sie in den Lymphfollikeln des Darmes, in der Thymus und in der Schilddrüse gesehen worden. Im Blute waren sie nie zu finden; dagegen wurde von *Eppinger* ein vermehrter Cholesteringehalt im Blute konstatiert, von anderen Autoren nicht bestätigt. Die Knochenbälkchen einiger der Brustwirbel waren durch Gaucherzellen in einem Falle derart atrophisch geworden, daß ein Gibbus sich bildete.

Zum Nachweis der Gaucherzellen müssen die Organe bald nach dem Tode untersucht werden, worauf *Risel* aufmerksam macht. Dadurch wird es erklärlich, weshalb beim ersten unserer Fälle, der erst am dritten Tage nach dem Tode seziert wurde, die Gaucherzellen von Professor *Hedinger* zwar vermutet wurden, aber nicht mit absoluter Sicherheit als solche diagnostiziert werden konnten. Die übrigen Befunde bei der Sektion lassen wohl trotzdem beim ersten Falle keine Zweifel mehr aufkommen, daß es sich um einen Morbus Gaucher gehandelt hat, besonders mit Rücksicht auf die sichere Diagnose beim zweiten Geschwister.

Auf alle weiteren Detail- und Streitfragen in mikroskopisch-histologischer Beziehung will ich nicht näher eintreten, da sie in das Gebiet des pathologischen Anatomen gehören. Ich darf darauf hinweisen, daß Professor *Rößle* seinen Jenenser und unseren Baseler Fall zu publizieren gedenkt.

Vielleicht werden mit der Zeit Mittel und Wege gefunden, um die Diagnose schon intra vitam sicherer zu stellen, wenn einmal eine größere Zahl von Krankheitsbildern bekannt und beschrieben ist. Die Krankheit ist möglicherweise nicht so selten, wie es nach der Literatur zu schließen den Anschein hat. Durch viele Einzelbeobachtungen gelingt es vielleicht später, in das in vieler Beziehung noch so dunkle Krankheitsbild etwas Licht zu werfen.

## *Literaturverzeichnis.*

*Aiello, G.*, Arch. di path. e clin. med. Bologna 1921/22. 411—420. — *Bovaird,* Amer. Journ. of the med. sc. 1900. — *Brill,* Amer. Journ. of the med. sc. April 1901. — *Derselbe,* Proceeding of the New York path. Society. 1904. — *Brill, Mandelbaum* und *Libmann,* Amer. journ. of the med. sc. 1905. — *Bruhl,* Gaz. des hôp. T. 54. 1892. — *Barát Irène,* Fol. haemat. J. T. Arch. Bd. 26. — *Collier,* Transact. of the path. soc. of London. 1895. — *Debove, M.*, Société méd. des Hôpitaux. La sem. méd. 1892. — *Eppinger* (und *Ranzi*), Encycl. d. klin. Med. 1920. Springer. — *Fahr* und *Stamm,* Mtsschr. f. Kinderh. Bd. XXVI. Heft 2. 1923. — *Foot, N., Chandler* und *William, E., Ladd,* Amer. journ. of dis. of children. Bd. 21. No. 5. — *Gaucher,* Thèse de Paris. 1882.

— *Derselbe,* La France méd. 1892. — *Gerstl,* Arch. f. Kinderh. 69. Bd. H. 5. — *Harris* und *Herzog,* Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 59. 1901. — *Hirschfeld,* Enzyklop. d. klin. Med. 1920. Springer. — *Josselin de Jong, R. de,* Beitr. zur path. Anat. Bd. 69. 1921. — *Kraus, Erik Joh.,* Ztschr. f. angew. Anat. u. Konstitut. Bd. 7. H. 3—4. 1920. — *Knox, J. H. M., Wahl, Z. H. R,,* und *Schmeißer, H.,* Bull. of John Hopkins Hosp. 27. 1916. — *de Lange, Cornelia,* und *Shippers, J. C.,* Jahrb. f. Kinderh. 36. 1917. — *Levy, Louis Henry,* New York med. journ. Bd. 113. No. 12. — *Lippmann, H.,* Med. Kl. 1922. Nr. 51. — *Marchand,* M. med. Wschr. 1907. Nr. 22. — *Mills, H., Brooker, Eugène J. Asnis* and *W. Wayne Babcock,* New York med. journ. Bd. 113. Nr. 12. — *Moro, Herm.,* Wien. med. Wschr. Jahrg. 72. Nr. 24. — *Niemann, Alb.,* Jahrb. f. Kinderh. 79. 29. Bd. H. 1. 1914. — *Osler,* Amer. journ. of the med. sc. 1900. — *Picoù* und *Ramond,* Arch. de méd. Exp. T. VIII. 1896. — *Pick, L.,* Med. Kl. 1922. Nr. 44. — *Pentmann, J.,* Frankf. Ztschr. Bd. XVIII. Heft 1. — *Risel, W.,* Zieglers Beitr. 1909. 46. — *Rusca Carlo Lamberto,* Haematologica. Bd. 2. H. 3. 1921. — *Reuben,* Amer. journ. of dis. of children. 8. 336. 1914. — *Schlagenhaufer, Friedr.,* Virch. Arch. 187. 1907.

---

XIX.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktion: Prof. *E. Feer*].)

# Klinische Testikelmessungen bei Kindern.

Von

Dr. H. REICH,

Assistent an der Klinik.

Über die Größenverhältnisse der Testikel im Kindesalter existieren bis heute fast gar keine Angaben. Diese Frage war eigentlich niemals Gegenstand systematischer Untersuchungen. In der Literatur heißt es bei Beschreibung der männlichen Geschlechtsdrüsen gewöhnlich nur, daß dieselben gut oder unterentwickelt sind. Diese Angaben sind aber sehr subjektiv, und entbehren daher eines bestimmten wissenschaftlichen Wertes. Bei gewissen Krankheiten, wir erwähnen z. B. Kretinismus, Dystrophia adiposo genitalis und Mongoloide Idiotie, wird darauf hingewiesen, daß die Hoden unterentwickelt seien. Erst dann, wenn wir die normalen Werte kennen, wird es uns möglich sein, bei bestimmten Erkrankungen objektiv zu sagen, ob und in welchem Maße die Testikel vergrößert oder verkleinert sind. Dann werden wir umgekehrt aus der verschiedenen Größe derselben gewisse Rückschlüsse auf die einzelnen Krankheiten ziehen können. Es scheint uns daher von Wichtigkeit, durch ausgedehntere Messungen ein Urteil über die normale Größe des Testikels zu erhalten und dieselbe in einem bestimmten zahlenmäßigen Werte auszudrücken. Über *klinische Messungen* der Hoden ist uns in der Literatur nichts bekannt. Dies mag zum großen Teil damit zusammenhängen, daß bei solchen Bestimmungen bedeutend mit äußeren Schwierigkeiten zu rechnen ist. Die wenigen Angaben in den *Vierordt*schen Tabellen, die acht Messungen, die von *Schwann* ausgeführt wurden und die Werte, wie sie *Gundobin* nach *Wedensky* angibt, beziehen sich alle auf den toten Hoden. Diese Untersuchungen sind etwas zu wenig umfangreich, als daß ihre Resultate als endgültige Standardzahlen betrachtet werden könnten. Zudem

scheint es uns für die klinische Diagnostik und Bewertung wichtiger, wenn wir klinische Normalzahlen besitzen. Es ist im vornherein zu verstehen, daß die klinisch gefundenen Maße nicht genau mit denjenigen am pathologisch-anatomischen Präparat übereinstimmen können. Wir haben in einzelnen Fällen Gelegenheit gehabt, die klinisch konstatierten Maße bei zur Autopsie gelangten Knaben zu vergleichen. Es zeigte sich, daß beim einzelnen Individuum die Werte in vivo von denen an der Leiche etwas differierten, daß aber die pathologisch-anatomischen Maße den klinischen Befunden immer in nahezu demselben Verhältnis entsprachen.

Klinisch ist es unmöglich das Gewicht des Testikels zu gewinnen, welches uns den sichersten und genauesten Größenwert geben würde. Wir müssen uns daher mit den uns zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln begnügen. Wir haben eine möglichst einfache Methode angewandt die, kurz zusammengefaßt, folgendermaßen ausgeführt wurde: Zur Messung bedienten wir uns einer Schublere. Zuerst wird der Hoden im Skrotum durch Betastung aufgesucht, dann zwischen linkem Daumen und linkem Zeigefinger in der Hilusgegend fixiert. Die Skrotalhaut wird so gut als möglich über das Organ angespannt, so daß dasselbe ganz nahe an die Oberfläche zu liegen kommt, und dadurch eine geringe Gewebeschicht des Skrotums mitgemessen wird. Mittels der Schublere, die von der rechten Hand geführt wird, bestimmt man zunächst die Längsachse. Dabei muß genau darauf geachtet werden, daß der Hoden gut in der linken Hand fixiert bleibt und der Druck, mit welchem die beiden Branchen der Schublere an die Pole des Organs angelegt werden, bei jeder Messung konstant bleibt, sonst ist eine gewisse Kompression des Testikels, d. h. eine Veränderung im Sinne der Verkürzung der Längsachse und einer Verbreiterung nicht ausgeschlossen. Etwas leichter ist dann die Dicke zu bestimmen, weil eine Kompression in dieser Dimension viel weniger möglich ist. Der Hoden ist ein annähernd walzenförmiges Gebilde, bei dem also Breite und Dicke ungefähr denselben Wert besitzen. Klinisch ist es nicht möglich, die Breite zu bestimmen. Da aber der Testikel sozusagen immer dieselbe Form hat, so verläuft die Breite gewöhnlich proportional den beiden meßbaren Dimensionen. Somit geben uns die zwei bestimmbaren Maße einen Wert, der zur Vergleichung der Meßresultate genügt.

Auf die beschriebene Weise ist es gelungen, die Fehler-

quellen möglichst gering zu gestalten. Immerhin haben wir mit mehreren Faktoren zu rechnen, die einen Einfluß auf das Meßresultat ausüben, und uns die Technik manchmal erschweren können. Die Zahl, die wir an der Schublere ablesen, schließt neben dem reinen Hodenmaß zweimal die Dicke der Skrotalwand in sich. Dieser Faktor ist aber einer konstanten Größe gleichzusetzen, sofern der Testikel immer genau gleich fixiert und die Haut mit derselben Intensität darüber gespannt wird. Allerdings verhält sich das Skrotum nicht immer gleich; die Haut ist manchmal geschrumpft, fühlt sich ziemlich derb an und ist dann vielleicht für die Messung etwas dicker anzunehmen, als dann, wenn das Skrotum schlaff ist. Durch die beschriebene Technik, vor allem durch die gleichmäßige Anspannung der Haut durch die Messung wird der Unterschied so klein, daß er vernachlässigt werden kann. Manchmal macht das Auffinden des Organs im Skrotalsack bei den Säuglingen gewisse Schwierigkeiten. Der Hoden ist bisweilen noch im Leistenkanal geblieben, hier manchmal als flache Vorwölbung sichtbar; aber ohne daß wir von typischer Dystopie reden können. Er läßt sich in diesen Fällen durch Streichen gut nach unten ins Skrotum oberflächlich unter die Haut bringen und so für die Messung genügend zugänglich machen. Bei dieser Gelegenheit möchten wir bemerken, daß wir den Kryptorchismus nicht so häufig bei den Kindern gefunden haben, wie gewöhnlich angenommen wird und die Literatur mitteilt. Nach genauem Suchen und Abtasten findet man meistens den zuerst noch nicht aus dem Inguinalkanal ausgetreten geglaubten Hoden im oberen Teile des Skrotalsackes. Solche Verhältnisse sind besonders dann vorhanden, wenn die Skrotalhaut stark geschrumpft ist, und das Skrotum stark nach oben an die Peniswurzel angezogen ist. In diesen Fällen ist es manchmal schwierig, die kleinen Hoden genau abzumessen.

Trotz dieser besprochenen Schwierigkeiten sind nach Aneignung einer gewissen Übung die Meßresultate auch bei mehrmaliger Kontrolle gleich oder bis auf einzelne Millimeter genau ausgefallen. Das zeigt sich am besten in der zuerst angelegten Tabelle, die aus äußeren Gründen nicht im Drucke erscheinen kann. Bei diesen Untersuchungen müssen wir bei älteren Knaben, besonders dort, wo das Schamgefühl schon ziemlich ausgebildet ist, mit gewisser Vorsicht vorgehen. Man hat in hohem Grade mit diesem psychischen Moment zu rechnen, wenn wir bei so ausgedehnten Messungen nicht das eine

oder andere Mal auf Schwierigkeiten stoßen wollen. Es mag dies vielleicht einer der Hauptgründe gewesen sein, daß bis heute keine solchen Untersuchungen bekannt sind. Wir haben darum vom Spielalter an immer darauf Wert gelegt, die direkte Hodenuntersuchung zu vermeiden, und derselben die Allgemeinuntersuchung vorangehen zu lassen, um dann unbemerkt, so quasi als selbstverständlich zur Erhebung des Status gehörend, auf die Messung der Testikel überzugehen. Dieses Vorgehen war auch deshalb praktisch und angezeigt, weil in jedem Fall Alter, Gewicht, Länge und Ernährungszustand registriert wurden und auf Allgemeinentwicklung und sekundäre Geschlechtsmerkmale geachtet wurde.

Was das Material anbelangt, so war dasselbe zuerst ein ungesichtetes, d. h. die Knaben wurden der Reihe nach, wie sie auf der Klinik lagen, untersucht. Die Werte, wie sie Tabelle 1 angibt, sind auf dieser Grundlage entstanden zu denken. Erst später, nachdem wir uns dann ein Urteil über die normale Größe gebildet hatten, haben wir im speziellen geprüft, wie sich die Masse bei gewissen Krankheiten verhalten.

Tabelle 1.

| Alter | Anzahl der untersuchten Knaben | Durchschnittsgröße der Testikel | | | | Alter | Anzahl der untersuchten Knaben | Durchschnittsgröße der Testikel | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | l. | | r. | | | | l. | | r. | |
| | | Länge | Breite | Länge | Breite | | | Länge | Breite | Länge | Breite |
| 0—1 Mon. | 6 | 1,5 | 0,7 | 1,6 | 0,8 | 1—2 Jahre | 28 | 1,7 | 0,8 | 1,7 | 0,9 |
| 1—2 „ | 7 | 1,6 | 0,8 | 1,6 | 0,8 | 2—3 „ | 13 | 1,6 | 0,9 | 1,6 | 0,8 |
| 2—3 „ | 11 | 1,6 | 0,8 | 1,6 | 0,8 | 3—4 „ | 10 | 1,6 | 0,8 | 1,7 | 0,8 |
| 3—4 „ | 7 | 1,6 | 0,8 | 1,6 | 0,8 | 4—5 „ | 5 | 1,6 | 0,8 | 1,6 | 0,8 |
| 4—5 „ | 4 | 1,7 | 0,8 | 1,7 | 0,8 | 5—6 „ | 6 | 1,7 | 0,9 | 1,7 | 0,8 |
| 5—6 „ | 6 | 1,7 | 0,8 | 1,7 | 0,8 | 6—7 „ | 14 | 1,7 | 0,9 | 1,7 | 0,9 |
| 6—7 „ | 4 | 1,6 | 0,8 | 1,6 | 0,8 | 7—8 „ | 11 | 1,7 | 0,8 | 1,7 | 0,8 |
| 7—8 „ | 5 | 1,6 | 0,8 | 1,6 | 0,8 | 8—9 „ | 13 | 1,5 | 0,9 | 1,6 | 0,8 |
| 8—9 „ | 5 | 1,6 | 0,8 | 1,6 | 0,8 | 9—10 „ | 8 | 1,7 | 0,9 | 1,7 | 0,9 |
| 9—10 „ | 4 | 1,6 | 0,8 | 1,6 | 0,8 | 10—11 „ | 11 | 1,7 | 0,9 | 1,7 | 0,9 |
| 10—11 „ | 5 | 1,6 | 0,8 | 1,6 | 0,8 | 11—12 „ | 8 | 1,9 | 0,9 | 2,0 | 1,0 |
| 11—12 „ | 7 | 1,6 | 0,9 | 1,6 | 0,9 | 12—13 „ | 7 | 2,3 | 1,2 | 2,3 | 1,2 |
| | | | | | | 13—14 „ | 6 | 2,8 | 1,4 | 2,8 | 1,4 |
| | | | | | | 14—15 „ | 6 | 2,8 | 1,4 | 2,9 | 1,5 |
| | | | | | | 15—16 „ | 4 | 3,5 | 2,0 | 3,6 | 2,0 |

Die Größenverhältnisse der Testikel im Kindesalter werden durch obige Tabelle veranschaulicht. Im ganzen wurden 221 Knaben untersucht und 426 Testikel gemessen. Diese nicht

korrespondierende Zahl ergibt sich daraus, daß vereinzelte Individuen Kryptorchismus oder Hydrozele aufwiesen. Nicht inbegriffen sind in dieser Tabelle die Masse von solchen Knaben, die an den Krankheiten litten, auf deren Verhältnisse wir später eintreten werden. Wir sehen, daß die Durchschnittsmaße bis zum elften Lebensjahre auffallend wenig voneinander differieren. Wir haben somit schon beim Säugling dieselbe Hodengröße wie bei einem zehnjährigen kräftigen, gut entwickelten Knaben. Dabei betonen wir, daß die ursprünglichen Werte, wie sie bei der Messung notiert wurden, fast immer dem Durchschnittswert entsprachen, und nur in ganz vereinzelten Fällen höchstens 2—3 mm von demselben differierten. Wir können daher annehmen, daß in den ersten elf Jahren die Hodengröße sozusagen dieselbe ist. Der Testikel zeigt somit in dieser ersten Lebensperiode gar kein Wachstum. Erst nach ungefähr dem elften Lebensjahre nehmen die Maße zu, um zwischen dem 15.—16. Jahre die Größe des geschlechtsreifen Hodens zu erreichen. Der Beginn des Wachstums tritt bei den einzelnen Individuen nicht immer genau zu derselben Zeit ein, die Variationsbreite aber beträgt selten mehr als ein Jahr. Wir wollen hier einen beobachteten Fall erwähnen, der ein abweichendes, aber um so interessanteres Resultat zeigte. Es betrifft einen 2½jährigen Knaben mit einem Gewicht von 15 570 g und einer Länge von 91 cm. Die Hodenmaße betrugen 2,5 : 1,3 cm. Auch der Penis war stärker entwickelt, als wir sonst zu beobachten pflegten. Sonst aber zeigte der Knabe keine pathologischen Veränderungen irgendwelcher Art. Auch das Röntgenbild des Schädels war normal. Leider konnten wir nicht genau eruieren, ob der Vergrößerung der Genitalien eine entsprechend verfrühte Funktion (Erektion, Onanie) entsprach, da wir den Knaben nur zweimal in der Poliklinik sahen.

Es ist allgemein bekannt, daß das Längenwachstum mit der Entwicklung der Geschlechtsdrüsen im Zusammenhang steht. Mit der beendeten Pubertät ist auch der Verschluß der Epiphysenfugen vorhanden. Wir können somit erwarten, daß bei frühzeitiger Reife der Testikel auch das Längenwachstum früher aufhört, resp. schneller vor sich gegangen ist. Wir konnten bis zum elften Jahre keine Beziehung zwischen Längenwachstum und Testikelgröße konstatieren. Wie wir schon vorher erwähnt haben, war dieselbe eine annähernd konstante, während die Länge der Knaben oft ziemliche Differenzen zeigte. So haben wir beobachtet, daß z. B. ein Knabe von sieben

Jahren, der seine Altersgenossen an Länge um 5—10 cm übertrifft, dennoch genau dieselben Hodenmaße aufweisen kann. Aber auch nach dem elften Jahre, also nach Eintritt des Hodenwachstums ist der Zusammenhang zwischen letzterem und der Skelettentwicklung schwierig zu beurteilen. Um hier noch wertvollere Resultate zu erreichen, müßte man bei ein und demselben Individuum in bestimmten Abständen, z. B. alle Jahre einmal, die Maße der Körperlänge wie des Hodens kontrollieren.

Wenn wir uns ein richtiges Bild über die Größen- und Wachstumsverhältnisse der kindlichen Testikel machen wollen, so müssen wir als Folgerung der vorher beschriebenen Resultate zwei Perioden unterscheiden. Diese sind prinzipiell verschieden voneinander. In der ersten Etappe ist der Hoden ein Gebilde, das sich wie ein Anhängsel verhält. Er befindet sich in einem Ruhestadium, macht keine Entwicklung durch und nimmt an der Allgemeinentwicklung keinen Anteil. Anders sind die Verhältnisse später im Entwicklungsstadium des Testikels, unter dem wir die Zeit vom ersten Beginn des Hodenwachstums bis zur voll ausgebildeten Geschlechtsreife verstehen. In diesem Zeitabschnitt verliert die Größe des Organs ihre fast gesetzmäßige Konstanz, wie wir sie in der Ruheperiode gefunden haben, in welcher eine Korrelation zwischen Hodengröße einerseits und Längenwachstum und konstitutionellen Erkrankungen andererseits zum mindesten klinisch nicht nachzuweisen ist. Erst mit Eintritt der Entwicklungsperiode ist es gerechtfertigt, bei einem Individuum von unterentwickelten oder gut entwickelten Geschlechtsorganen zu sprechen. In dieser Periode zeigt sich sehr bald die verschiedenartige Entwicklung. In einem Falle tritt dieselbe zur beschriebenen Zeit ein und führt durch relativ langsames Wachstum im 16. Jahre zur Geschlechtsreife; im zweiten Fall fällt der Beginn der Entwicklung in die gleiche Zeit; aber durch das raschere Wachstum des Organs wird der Knabe schon mit 14 Jahren geschlechtsreif. Bei einer dritten Gruppe von Knaben ist der Beginn der Entwicklung auf etwas später verschoben, durch schnelles Wachsen aber können die Hoden mit 16 Jahren doch vollständig ausgebildet sein. Wir sehen somit, daß die Entwicklungsmöglichkeiten der Testikel in dieser Periode verschieden sind, und daß wir bei den einzelnen Individuen desselben Alters differente Größenwerte erhalten.

In der Literatur spricht man viel von infantil ausgebildeten

Genitalien, die bei gewissen Konstitutionskrankheiten als mehr oder weniger typisch beschrieben werden. Was heißt „infantil"? Wir glauben, daß bei diesem Begriff sich die meisten Ärzte eine ziemlich unbestimmte subjektive Meinung bilden. Wir dürfen nur in der Entwicklungsperiode von infantilem Hoden sprechen; denn nur in diesem ist ja ein Vergleich mit dem normal entwickelten möglich. Vor dem elften Jahre finden wir mit der erwähnten Ausnahme keinen nennenswerten Unterschied der Hodengröße bei den einzelnen Knaben. Als infantilen Hoden würde man daher streng genommen am besten einen solchen bezeichnen, der in seiner Größe auf der des Ruhestadiums geblieben ist, also die Maße zeigt, wie sie auf der Tabelle für die ersten elf Jahre notiert sind. In dieser Zeitperiode selber dürfen wir kaum von infantiler Hodenentwicklung sprechen, die für eine bestimmte Krankheit als charakteristisch bezeichnet werden könnte. Es wird auch für einen Arzt, der sich nicht systematisch mit den Größenverhältnissen dieses Organs abgegeben hat, ziemlich schwierig sein, im einzelnen Falle zu entscheiden, ob der Testikel zu klein oder zu groß ist. Später im Entwicklungsstadium ist aus den beschriebenen Gründen dieses Urteil viel leichter. Hier ist der Unterschied zwischen den einzelnen Knaben so groß, daß man ihn auch ohne Messung konstatieren kann.

Wir haben bei jeder Messung regelmäßig die Werte links und rechts bestimmt, und den Deszensus der Testikel miteinander verglichen. *Gundobin* findet beim Neugeborenen den rechten Hoden gewöhnlich schwerer als den linken. Er will damit auch den späteren Deszensus des rechten Testikels in Zusammenhang bringen. Wir haben nicht beobachtet, daß in bezug auf den Deszensus zwischen rechts und links ein typischer Unterschied besteht. Dagegen fanden wir manchmal den linken, manchmal den rechten Hoden etwas größer. Der Unterschied war aber nie bedeutend. In weitaus den meisten Fällen waren die Dimensionen rechts und links genau die gleichen. Irgendeine Gesetzmäßigkeit der Größe und Form der Hoden mit ungleichmäßigem Deszensus konnten wir nicht feststellen. Kryptorchismus konstatierten wir in 6 Fällen, und zwar zweimal beidseitig, dreimal rechtsseitig und einmal linksseitig. Die Hydrozele fand sich fünfmal rechts und dreimal links.

Nachdem wir uns ein Urteil über die Größe des normalen Hodens bei den Kindern gebildet hatten, machten wir uns daran zu prüfen, wie die Verhältnisse bei bestimmten Krankheiten

aussehen. Bei 4 Fällen von *Lues congenita* waren dreimal die Hoden vergrößert. Es betraf 4 Säuglinge im Alter von 3—5 Monaten. Mit Ausnahme des einen, der die normalen Maße 1,6:0,8 aufwies, zeigten die anderen Werte bis 2,2:1,2. Dabei fühlten sich die Hoden etwas derber an als gewöhnlich. Die Vergrößerung betraf beide Seiten, allerdings nicht ganz genau in demselben Verhältnis. Hydrozele wurden in allen Fällen ausgeschlossen.

Interessant waren die Befunde bei den *atrophischen Säuglingen*. Man könnte annehmen, daß bei einem dekomponierten Säugling, der hochgradig abgemagert ist, und bei dem infolge von Säfteverlust die Organe zusammengeschrumpft sind, auch die Testikel kleiner würden. Dies tritt nicht ein. Die untersuchten 7 Fälle mit ganz verschiedenem Körpergewicht zeigen auffallend konstante, normale Zahlen. Der Hoden scheint also in diesen Fällen nicht von dem Körperschwund beeinflußt zu werden, wenigstens soweit wir klinisch feststellen können.

In mehrfacher Beziehung instruktiv waren die Meßresultate beim *Herterschen Infantilismus*. Von den 5 untersuchten Fällen waren 3 unter und 2 über elf Jahre alt. Bei allen haben wir fast genau die gleichen Werte erhalten, d. h. diejenigen, wie wir sie in der Ruheperiode als normal bezeichnet haben. Wir sehen somit ein Beispiel des früher Gesagten, daß es zur Charakterisierung der Hodengröße bei einer bestimmten Krankheit auf das Alter des Patienten ankommt.

Besondere Aufmerksamkeit haben wir auf die *Frühgeburten* gerichtet. *Ylppö* erwähnt eine Frühgeburt, bei der noch im sechsten Jahre beide Hoden nicht aus der Bauchhöhle ausgetreten waren. Wir haben 5 Frühgeburten untersucht, im Alter von 14 Tagen bis zu einem Jahr. Überall haben wir die Testikel leicht aufgefunden; in 4 Fällen waren die Werte die gleichen wie bei den übrigen Säuglingen. Allerdings müssen wir bemerken, daß die kleinste dieser Frühgeburten nicht weniger als 2400 g Geburtsgewicht aufwies. Ein stark abweichendes Resultat zeigte der fünfte Fall. Der Knabe wurde 6 Wochen zu früh geboren, wies ein Geburtsgewicht von 2500 g auf. Mit 7 Monaten wog er 4700 g und hatte eine Länge von 60 cm. Die Hodenmaße waren die kleinsten, die wir je konstatiert haben. Sie betrugen 0,8:0,4. Daneben zeigte das Kind Mißbildungen an den Ohren und an der Nase.

Es wäre interessant zu verfolgen, in welchem Zusammenhange *Hodengröße* und *Onanie* stehen. Aus begreiflichen Grün-

den ist diese Frage sehr schwierig zu prüfen. Knaben über elf Jahre, die an Onanie litten, haben wir keine zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Bei den beiden beobachteten Masturbanten unter elf Jahren waren die Testikel leicht vergrößert. Wir haben Erektion des Penis mehrfach schon bei Säuglingen und Kleinkindern konstatiert, ohne daß die Hoden eine Spur von Vergrößerung aufwiesen. Vor allem trat die Erektion oft im Anschluß an die Betastung der Testikel auf; in vereinzelten Fällen bestand sie aber schon vor Beginn der Untersuchung.

Auch bei der *mongoloiden Idiotie*, bei welcher *Mitschel* und *Bourneville* die Genitalien klein und infantil beschrieben haben, verfolgten wir die Hodenmaße. Wir hatten keine Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, der über elf Jahre alt war. Da die Träger der Krankheit zum größten Teil frühzeitig sterben, so ist dies leicht erklärlich. Die untersuchten 4 Fälle zeigten verschiedene Resultate; zweimal normale Werte, einmal leicht verminderte und bei einem 4jährigen Knaben leicht vergrößerte. Bei diesem trat bei der Messung eine auffallende Erektion des Penis ein. Auf Grund dieser Befunde können wir uns nicht ohne weiteres der Ansicht anschließen, daß bei der mongoloiden Idiotie die Unterentwicklung der Testikel charakteristisch sein soll. Wir nehmen zwar an, daß im Entwicklungsstadium diese Kranken schlecht ausgebildete Geschlechtsdrüsen aufweisen können. Da aber doch weitaus die meisten mongoloiden Idioten nicht über elf Jahre alt werden, und in den ersten elf Jahren nahezu normale Testikelgrößen von uns gefunden wurden, so halten wir die kleinen Hoden bei der mongoloiden Idiotie zum mindesten für nicht typisch.

Ein ähnliches Resultat ergab sich bei den *Kretinen*. Wir haben nur 3 Fälle untersucht. Bei dem 2½jährigen und 5jährigen Knaben fanden wir normale Maße, und bei dem 14½jährigen Knaben von 31 400 g Körpergewicht und 127 cm Länge solche von 3,8 : 1,9, also keine Verkleinerung.

Beachtenswert sind die Ergebnisse bei denjenigen Knaben, die Neigung zu *starkem Fettansatz* zeigten. Auf welcher Grundlage im einzelnen Falle die Adipositas beruhte, war nicht immer leicht zu eruieren. Es ist allgemein bekannt, daß bei der Dystrophia-adiposo-genitalis starke Fettleibigkeit mit Unterentwicklung der Genitalien verbunden ist. Das berechtigt uns aber nicht, in jedem Falle von Adipositas und kleinen Hoden die Dystrophia-adiposo-genitalis anzunehmen. Wir haben in mehreren Fällen von Fettleibigkeit kleine Testikel

gefunden, ohne daß sonst irgendwelche Symptome vorhanden gewesen wären, die auf eine Erkrankung der Hypophyse hätte schließen lassen. Wir betonen auch hier, daß wir die eben erwähnten Befunde nur bei Knaben über elf Jahren konstatierten, aber auch in diesem Alter nicht regelmäßig, sondern nur in der Hälfte von den beobachteten 10 Fällen. Unter elf Jahren untersuchten wir 3 Fälle, die alle normalgroße Hoden besaßen. Bei dieser Gelegenheit heben wir hervor, daß die Fettleibigkeit, wenn wir von adipösen Säuglingen infolge Überfütterung absehen, mit Eintritt des Wachstums der Geschlechtsdrüsen häufiger ist, als vorher.

Bei dem einzigen Fall von Dystrophia-adiposo-genitalis, den wir beobachteten, war rechts noch kein vollständiger Deszensus vorhanden. Links maß der Hoden nur 1,2 : 0,5. Wir haben somit eine bedeutende Verkleinerung des Organs bei dem 14½jährigen Knaben mit dem Gewicht von 58,600 kg und der Länge von 143 cm.

*Zusammenfassung.*

1. Es wird eine klinische Methode der Testikelmessung bei Kindern beschrieben, die nach Aneignung einer gewissen Übung gut verwertbare Resultate gibt.
2. Zur richtigen Beurteilung der Hodengröße bei den einzelnen Individuen und bei Konstitutionskrankheiten im besonderen ist es angezeigt, das Kindesalter in zwei Perioden einzuteilen, in welchen sich die Größe der Testikel verschieden verhält.
3. Die erste Periode umfaßt die ersten elf Jahre. In dieser findet sozusagen kein Wachstum des Hodens statt. Die Größe ist sowohl unter den einzelnen Knaben, wie in den verschiedenen Altersjahren auffallend konstant. Eine nennenswerte Abweichung von der gefundenen Durchschnittsgröße kommt in dieser Zeit höchst selten vor und ist dann als angeboren zu betrachten.
4. Die zweite Periode beginnt mit dem 11.—12. Jahr mit Eintritt des Hodenwachstums und dauert ungefähr bis zum 16. Jahre, in welchem gewöhnlich die normale Größe des geschlechtsreifen Organs erreicht wird. Die einzelnen Individuen weisen bedeutende Differenzen auf.
5. Als infantilen Hoden bezeichnet man am besten denjenigen, der auch später diejenige Größe beibehält, die normale Individuen in den ersten elf Jahren zeigen.

6. Eine deutliche Differenzierung der Hodengröße beginnt auch bei Konstitutionskrankheiten gewöhnlich erst mit dem Beginn des Hodenwachstums, also selten vor dem elften Jahre.

## *Literaturverzeichnis.*

*Bauer*, Konstitutionell Disposition zu inneren Krankheiten. — *Biedl*, Innere Sekretion. — *Gundobin*, Die Besonderheiten des Kindesalters. — *Kyrle*, Wiener klin. Wschr. 1910. Nr. 45. — *Neurath*, Physiologie und Pathologie der Pubertät. Handbuch der Kinderh. v. Pfaundler und Schloßmann. *1*. 3. Aufl. 1923. — *Yllpö*, Das Wachstum der Frühgeborenen von der Geburt bis zum Schulalter. Ztschr. f. Kinderh. *24*. 3. 1919. Pathologie der Frühgeborenen. Handbuch der Kinderh. v. Pfaundler und Schloßmann. — *Vierordt*, Daten und Tabellen für Mediziner.

XX.

# Beitrag zur Frage des kongenitalen hämolytischen Ikterus.

Von

ALFRED RESCH,
Zürich.

Durchgeht man die Literatur, die sich mit dem Krankheitsbild des angeborenen hämolytischen Ikterus beschäftigt, so fällt auf, wie selten Fälle mit gesicherter Diagnose einer ausgedehnteren pathologisch-anatomischen Untersuchung unterzogen werden konnten. Dies liegt in der Natur der Krankheit, die einerseits das Leben der davon Befallenen im allgemeinen wenig gefährdet und andererseits in ihrem relativ seltenen Vorkommen. So berichtet *Meulengracht*[1]) in seiner Monographie von nur 9 obduzierten Fällen, die er in der Literatur ausfindig machen konnte, während Mitteilungen über das histologische Bild, das an durch Splenektomie gewonnenen Milzen erhoben wurde, bereits reichlich zur Verfügung stehen.

Es dürfte daher von einigem Interesse sein, wenn im folgenden über das klinische und pathologisch-anatomische Bild zweier neuer obduzierter Fälle berichtet wird, die auch in bezug auf die Vererbung eine interessante Fragestellung ergeben. Wie aus den weiteren Ausführungen hervorgehen wird, handelt es sich um die Kinder zweier Schwestern. Ein weiteres, jetzt 9 Wochen altes Kind der älteren dieser beiden Schwestern zeigt ebenfalls das Syndrom eines hämolytischen Ikterus.

*Fall 1.* Kind Olga M., geb. November 1914, stand von Januar 1919 bis Juni 1921 in meiner Beobachtung. Schon zu Beginn derselben fiel eine auffallende Blässe des Gesichtes und der sichtbaren Schleimhäute auf, die nach Angabe der Mutter schon seit jeher bestanden haben soll. Ikterus bestand damals nicht. Bis Mitte 1920 wurde das Kind einigemale wegen banalen Halsaffektionen von mir behandelt, ohne daß bis zu diesem Zeitpunkt irgendwelche Symptome auftraten, die auf eine ernstliche Störung im Bereiche des hämatopoetischen Apparates hinwiesen. Im September 1920 wurde das Kind anläßlich eines Velounfalles wegen Verdacht auf eine innere abdominelle Verletzung einer genauen Untersuchung unterworfen. Eine Vergrößerung der Leber oder Milz wurde nicht gefunden.

Wie aus der weiter unten aufgezeichneten Deszendenztafel hervorgeht, sind die Eltern der Pat. gesund und stammen beide aus kinderreichen Familien. Sowohl auf väterlicher wie auf mütterlicher Seite sind die noch zahlreich lebenden Geschwister ebenfalls alle gesund. Die verstorbenen Geschwister gingen an uns hier nicht weiter interessierenden Krankheiten zugrunde. Die Großeltern unserer Pat. väterlicherseits leben und sind gesund, ebenso die Großmutter mütterlicherseits, während der Großvater mit 71 Jahren an Pleuritis serosa verstarb. Das illegitime Kind einer gesunden Schwester der Mutter der Pat. litt ebenfalls an kong. hämolytischen Ikterus und ging im Alter von 6 Jahren im Juli 1923 an einer interkurrenten Krankheit zugrunde. Dieser bildet unseren Fall 2. Wie oben schon erwähnt, leidet der Mitte August 1923 geborene Bruder der Pat. ebenfalls an einem hämolytischen Ikterus.

Die anamnestischen Daten aus der früheren Kindheit der Pat. bieten nichts Besonderes. Gehen mit 16 Monaten. Dentition mit 1 Jahr. Keine Kinderkrankheiten. Nie Blutungen. Von jeher blaß.

Anfangs Dezember 1920, also 3 Monate nach dem Velounfall, wurde das Kind mit folgenden Angaben zu mir gebracht. Innerhalb kurzer Zeit hätte das Kind 3 kg an Körpergewicht verloren. Die Blässe sei immer intensiver geworden. Es bestand Erbrechen unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Kein Fieber. Kopfschmerzen. Appetit schlecht.

*Status:* Intensive Blässe, auch der sichtbaren Schleimhäute. Leicht gelbliches Kolorit der Hautfarbe, besonders deutlich an den Skleren. Gut entwickeltes Mädchen, munter, wenn auch etwas matt. Keine Zahnfleisch- oder Hautblutungen. Lymphdrüsen nicht vergrößert. Nystagmus horizontalis. Herz links 1 Querfinger außerhalb der M.L. Kein Geräusch. Lungen frei. Milz reicht bis Mitte zwischen Nabel und Rippenbogen, derb, indolent. Leber fingerbreit unterhalb Rippenbogen, mit scharfem Rand. Kein Aszites. Urin o. B. Blut: Rote 4320000, Weiße 8700, Hämoglobin n. Sahli 65%, Index 0,8. Differenziert: Basoph. 1,0%, polyn. Leukozyten 69,0%, Lymphozyten 22,5%, Monozyten 6,0%, Metamyelozyten 0,5%. Sehr starke Anisozytose nach der Richtung der Mikrozyten. Zahlreiche Jollykörper. Keine kernhaltige, basophile Punktierung kaum vorhanden. Lymphozyten hie und da mit Nukleolen und stark gefärbtem Plasma. Wassermann negativ.

*Verlauf:* 8. 1. 1921. Trotz Arsenmedikation keine Änderung. Jetzt deutlich ikterisch. Urin rötlichbraun. Urobilin nach Schlesinger positiv. Urobilinogen neg. Bilirubin neg. Blutbefund: Rote 2960000, Weiße 10400, Hämoglobin 65%, Index 1,1. Eosinophile 1,5%, Basophile 0,5%, polyn. Leukozyten 55,0%, Lymphozyten 35,0%, Monozyten 6,5%, Metamyelozyten 2,0%, Myelozyten 1,0%. Starke Anisozytose mit vielen kugeligen Mikrozyten. Jollykörper. Ausgeprägte Polychromasie, mäßig basophile Punktierung, keine Poikilozytose, erhöhte Fragilität. Thrombozyten eher verringert. Auf 200 weiße 1 Normoblast und 1 nackter Erythrozytenkern. Blutgerinnung rasch. Resistenzprüfung an gewaschenen Roten: Beginnende Hämolyse bei 0,68% NaCl-Lösung, totale bei 0,4%. Serum dunkel. Bilirubin und Urobilin schwach positiv. Stuhl nicht acholisch.

17. 2. 1921. Nach Arsazetin: Leber schließt mit Rippenbogen ab. Milz 2 fingerbreit unterhalb der linken Rippenarkade. Skleren noch leicht ikterisch. Blässe geringer. Allg. Bef. besser. Kein Pruritus, der auch früher nie bestand. Blutbef.: Rote 3640000, Weiße 9500, Hämoglobin nach Sahli 76%,

Index 1,0. Auf 200 Weiße 7 Normoblasten, 1 Makroblast, 1 nackter Kern. Keine Megalozyten. Jollykörper geringer, einzelne Kernreste. Keine basophile Punktierung. Polyn. Leukozyten mit groben Granula und wenig differenziertem Kern. Lymphozyten vereinzelt mit Nukleolen, vereinzelte Nacktkernige. Myelozyten 1,0%, Metamyelozyten 1,5%.

1. 6. 1921. Nach Elarson bis Mitte April 1921 bedeutende Besserung. Anämie wesentlich geringer. Schleimhäute rot. Ikterus verschwunden. Milz nur bei tiefer Inspiration noch tastbar. Lebergrenzen normal. Urin o. B. Blutbefund: Rote 3696000, Weiße 8500, Hämoglobin nach Sahli 82%. Differenzialauszählung ergibt keine Abweichung gegenüber dem letzten Befund.

Während der ganzen Beobachtungszeit zeigten sich nie Temperatursteigerungen. Nach der im Juni 1921 vorgenommenen Vakzination, die eine sehr intensive Reaktion auslöste, begann sich bereits wieder ein Rezidiv bemerkbar zu machen.

Nach relativem Wohlbefinden bis Ende 1921 verschlechterte sich der Zustand immer mehr, so daß Ende Februar 1922 die Aufnahme in die hiesige Universitäts-Kinderklinik erfolgte. Die nun folgenden klinischen Daten und den Obduktionsbefund verdanke ich dem liebenswürdigen Entgegenkommen von Herrn Prof. *Feer*.

22. 2. 1922. Blässe und Ikterus wieder deutlich. Herz 2 Querfinger außerhalb der M.L., oben 2. Rippe, rechts rechter Sternalrand. An der Spitze leises systolisches Geräusch. Milz reicht bis zum Nabel. Leber drei fingerbreit unterhalb rechter Rippenarkade. Aszites 0. Urin rötlichbraun, Urate +, Alb. 0, Urobilinogen stark positiv, Nylander schwach pos., ebenso Fehling. Polarisation 0,02° Drehung nach links. Gmelin Spur. Jodprobe: Jod wird entfärbt. Spur einer grünlichen Verfärbung. Blutbefund: Rote 2550000, Weiße 13900. Hämoglobin nach Sahli 35%, Färbeindex 1,0. Neutrophile 47%, Eosinoph. 2%, Übergangsf. 3%, Lymphozyten 45%, Mastzellen 0,75%, Myelozyten 2%. Auf 100 Weiße kommen 7 Normoblasten, starke Anisozytose, mehrere Riesenformen, viele undeutliche Polychromatische, einige Jollykörper, keine basophile Körnelung, vereinzelte Stechapfelformen. Blutplättchen 630 000. Lymphozyten vereinzelt mit vakuolisiertem Protoplasma (Übergänge zu Plasmazellen). Viele Mikrozyten. Resistenzbestimmung: bei 0,66% NaCl-Lösung beginnende, bei 0,58% totale Hämolyse. Bilirubingehalt des Serums nach Herzfeld 50 mg pro 100 ccm Serum (normal 6 mg).

10. 3. 1922. Nach Arsen wieder Besserung. Milz und Leber kleiner. Hämoglobin 58%, im übrigen keine wesentliche Änderung. Resistenz: 0,68% beginnende, 0,56% totale Hämolyse. Stets leichte subfebrile Temperaturen.

30. 3. 1922. Nachdem im klinischen Bilde in der letzten Zeit eher wieder eine Verschlimmerung eingetreten und die Diagnose: kongenitaler-hämolytischer Ikterus gesichert ist, wird zur Splenektomie geschritten, die in Äthernarkose ohne erhebliche Schwierigkeiten gelingt. Gewicht der Milz 280 g. Pulpa intensiv blutreich. Follikelzeichnung deutlich. L. 15 cm, Br. 9 cm, h. 5 cm. Exitus 2 Tage post operationem an Pneumonie.

*Obduktionsbefund:* Operationsgegend reaktionslos, Peritoneum viscerale und parietale glatt und glänzend. Rippen und Sternum mit dunkelrotem Mark. Unterhautfettgewebe auffallend dunkelgelb. Herz o. B. Lungen: Luftgehalt im linken Unterlappen stark herabgesetzt. Hier läßt sich auf dem Schnitt

reichlich blutige, wenig schaumige, in dünner Schicht trübe Flüssigkeit abstreifen, Gewebe trübe, brüchig und wenig kompressibel. Aus sämtlichen Bronchien quillt reichlich gelbgrüner, dicker Eiter. Bronchialschleimhaut stark gerötet. Leber: Oberfläche glatt. Auf dem Schnitt hellbraun, Azinizeichnung sehr deutlich, Glissonsche Scheiden verbreitert, wenig Verfettung, Konsistenz erhöht. Nieren o. B.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Status post Splenectomiam. Pneumonie des linken Unterlappens, beginnende Pneumonie des rechten Unterlappens. Bronchitis muco-purulenta.

Der histologischen Untersuchung wurden Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Lymphdrüsen unterzogen.

Milz: An Präparaten, die mit Hämatoxylin-Eosin oder nach der Dominicimethode gefärbt sind, fällt vor allem der ungeheure Blutreichtum der Pulpa auf, während die Sinusräume auffallend blutarm und wie erdrückt erscheinen. An einzelnen Stellen, wo der Blutreichtum der Pulpa besonders groß ist, lassen sich die Sinusräume überhaupt nicht mehr unterscheiden. Man findet dann an Stelle der Lumina nur noch eine Gruppe von Endothelzellen. Neben der enormen Masse von Erythrozyten, die zum weitaus größten Teil eine gute Tinktion aufweisen, finden sich nur wenige Vertreter der weißen Blutelemente. In der Pulpa lassen sich auch vereinzelte eosinophile Zellen feststellen. Plasmazellen können mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden, ebensowenig Erythrophagen. Die Sinusendothelzellen zeigen nicht, wie in der normalen Milz, eine langgestreckte Form mit Protoplasmaausläufer, sondern sind rundliche, in das Lumen der Sinusräume vorspringende, mit einem schmalen Plasmasaum versehene Gebilde. Offenbar bedingt durch Kompression von seiten der Pulpa. Das Pulparetikulum erscheint von normaler Struktur; jede Bindegewebswucherung fehlt. Eine myeloide Metaplasie ist nicht vorhanden. Die Follikel sind an Zahl vermindert, zum Teil klein, wie durch die mit Blut strotzend gefüllte Pulpa erdrückt. Die zellulären Elemente weichen nicht von der Norm ab.

Die von anderen Autoren aufgefundenen hyalinen Einlagerungen in die Wand der Trabekel- und Zentralarterien, sowie eine Aufsplitterung ihrer Elastika fand sich nicht. Auch fehlen Blutungen in die trabekulären Gefäßscheiden.

Die Eisenfärbung nach *Perls* zeigt nur spärlich eisenhaltiges Pigment. Dieses findet sich hauptsächlich in der Peripherie der Follikel, aber noch in der Pulpa gelagert und zwar in Form von größeren oder kleineren Körnern. Während in der übrigen Pulpa nur ganz vereinzelt Hämosiderin gefunden wird, findet

sich wieder eine stärkere Anhäufung direkt unter der Milzkapsel. Ein ähnliches Bild bieten Schnitte, die der Turnbullfärbung unterzogen wurden. Nur ist der Eisengehalt bei dieser Methode noch mehr in die Augen springend.

Leber: Das Parenchym weist Zellen mit schön gefärbtem Protoplasma und Kernen auf. Ein Umbau fehlt. Um die Lebervenen gruppiert sich an einzelnen Stellen eine kleinzellige Infiltration von geringem Ausmaß. Die Kupferschen Sternzellen erscheinen oft wie leicht gequollen, was besonders schön an den Schnitten, die nach *Turnbull* gefärbt sind, zum Ausdruck kommt. Eine über alle Zweifel erhabene Phagozytose von Erythrozyten durch die Sternzellen konnte nicht festgestellt werden. Stellen mit vermeintlicher Phagozytose ließen sich immer wieder durch eine stereoskopische Betrachtung in eine verschiedene Tiefenlagerung von Erythrozyt und Sternzelle auflösen. Färbt man Schnitte nach der Perlschen Methode, so ist der Gehalt von eisenhaltigem Pigment außergewöhnlich gering. An verschiedenen Stellen findet man innerhalb der Leberzellen spärliches feingranuliertes Pigment, während die Sternzellen frei sind. Eine ungleiche Verteilung des Pigments auf die verschiedenen Bezirke der Azini fehlt bei dieser Färbung. Reichlicher ist der Gehalt an eisenhaltigem Pigment, wenn man Schnitte nach Turnbull färbt. Hier häuft sich das Hämosiderin hauptsächlich in den peripheren Partien der Azini an und ist in den Leber- und Sternzellen intrazellulär in Form von feinen Körnchen gelagert. Außer dieser granulären Form sind die Sternzellen in ihrem Protoplasma mit seinen Ausläufern diffus bläulich tingiert. Behandelt man Schnitte nach Eppingers Gallenkapillarmethode, so findet man die Gallenkapillaren in ihrem Verlaufe an einzelnen Stellen verdickt. Diese Verdickungen dürften von Gallenthromben herrühren. Einrisse fehlen.

Nieren: Bei Färbung nach *Dominici* ist ein großer Teil des Epithels der Hauptstücke nekrotisch. Die Kerne sind nicht mehr tingierbar, die Zellen befinden sich in Auflösung und zum Teil schon gegen das Lumen abgestoßen. Schaltstücke, Glomeruli, Henlesche Schleifen und Sammelröhrchen sind normal. Sicher hat diese Nekrose für den hämolytischen Ikterus nichts Spezifisches, sondern ist die Folge einer postmortalen Mortifikation. Ganz ähnlich wie bei Milz und Leber macht sich auch hier ein Unterschied in der Häufigkeit des eisenhaltigen Pigmentes zwischen der Perlschen und Turnbullfärbung bemerkbar. Immerhin ist der Gehalt des Eisenpigmentes bei der

ersteren ein ziemlich reichlicher, wie überhaupt die Niere von allen untersuchten Organen die größte Menge aufweist. In gröberen und feineren Granula ist das Pigment hauptsächlich in den Epithelzellen der Hauptstücke intrazellulär gelagert, wo es sich gegen die lumenwärts gerichtete Zellmembran am dichtesten anhäuft. Wo das Lumen Detritusmassen enthält, finden sich blau gefärbte Körner. Das mehr zylindrige Epithel der Schaltstücke enthält ebenfalls Pigment, allerdings in weit geringerer Menge. Innerhalb der Rinde gelegene Henlesche Schleifen und Sammelkanälchen sind pigmentfrei, während im Bereich der Grenze von Rinde und Mark an vereinzelten Stellen die Epithelzellen der dünnen Schenkel der Henleschen Schleifen und der Sammelröhrchen grobkörniges Pigment enthalten. Dieselbe Lokalisation des Eisenpigmentes zeigt auch die Turnbullfärbung, nur tritt bei dieser Färbung der reiche Gehalt der erwähnten Elemente noch stärker in Erscheinung.

Knochenmark: Neben normalen Erythrozyten finden sich gegenüber der Norm eine vermehrte Zahl von kernhaltigen Roten. Daneben reichlich Myelozyten, besonders vom eosinophilen Typus. Außerdem Megakaryozyten. Im ganzen hat man den Eindruck einer ausgesprochenen Hyperaktivität der Erythropoese.

Lymphdrüsen: Außer einer frischen entzündlichen Hyperämie in einer Hilusdrüse fehlt jegliche Abweichung von der Norm.

*Fall 2.* Dieser Fall wurde von Herrn Pr.-Doz. Dr. *Alder* beobachtet, der mir sämtliche anamnestische und klinische Daten liebenswürdigerweise zur Verfügung stellte.

Pat. ist das illegitime Kind einer Schwester der Mutter von Fall 1. Der Vater soll gesund sein; weiteres war nicht zu eruieren. Mutter des Pat. wurde auch hämatologisch untersucht und ergab ein normales Blutbild sowie eine normale Resistenz der Roten. Ebenso die Großmutter mütterlicherseits.

Walter Sch., geb. 1915, fiel schon im Alter von 6 Wochen durch seine Blässe auf. Gehen mit $1\frac{1}{2}$ Jahren. Um diese Zeit stand Pat. wegen Gelbsucht in ärztlicher Behandlung. Im Alter von 4 Jahren an einen anderen Pflegeort versetzt, blieb die auffallende Blässe trotz guter Wartung bestehen. In Intervallen von 3—4 Monaten stellten sich 1—2 Tage dauernde Brechattacken ein, die jeweilig von einer mehr oder weniger intensiven Gelbsucht begleitet waren. Mit 6 Jahren Masern und Pertussis. Mitte Februar 1922 trat Pat. in die Behandlung der hiesigen Universitäts-Poliklinik, wo die Diagnose auf kongen.-hämolytischen Ikterus gestellt wurde.

*Status:* Größe dem Alter entsprechend. Kopf quadratisch. Blaßgelbes Aussehen. Skleren ikterisch. Lymphdrüsen nicht vergrößert. Herz o. B. Leber überragt Rippenbogen um 2 Querfinger, scharfer Rand. Milz reicht

bis Mitte zwischen Nabel und linkem Rippenbogen, indolent, hart, mit scharf ausgesprochener Krena. Urin o. B. Blutbefund: 53% Hämoglobin, Rote 3 404 000, Weiße 14 100, Färbeindex 0,8, Blutviskosität 3.1. Resistenzbestimmung: Beginnende Hämolyse bei 0,66% NaCl-Lösung, totale bei 0,46%. Neutrophile 60,4%, Eosinophile 0,4%, Basophile 0,4%, Monozyten 7,6%, Lymphozyten 25,8%, Plasmazellen 5,2%. Mikro-, Aniso- und Poikilzytose vorhanden. Keine basophile Punktierung. Kernsegmentierung der Neutrophilen meist gut. Normoblasten 0,2%.

*Verlauf:* 7. 11. 1922. Blutbefund: Hämoglobin 32%, Rote 2036000, Index 0,8, Weiße 16700, Neutrophile 68%, Eosinophile 3,5%, Basophile 1,5%, Monozyten 8,5%, Lymphozyten 22%, Plasmazellen 0,7%, Metamyelozyten 0,7%, Normoblasten 1,0%. Blutblättchen zahlreich. Mikro-, Aniso- und Poikilozytose. Starke Polychromasie. Oft jugendliche Neutrophile. Monozyten ganz jung, ohne Granula.

21. 2. 1923. Hämoglobin 34%, Rote 2004000, Index 0,85, Weiße 9066. Blutviskosität 2,25. Volumen eines Erythrozyten 72 $\mu^3$. Resistenz: Beginnende Hämolyse bei 0,7% NaCl-Lösung, totale bei 0,46%. Neutrophile 68,3%, Eosinophile 0,3%, Basophile 0,3%, Monozyten 7,7%, Lymphozyten 22,7%, Plasmazellen 0,7%, Normoblasten 0,3%. Makro-, Mikro-, Aniso-, Poikilozytose. Polychromasie vorhanden. Neutrophile gut segmentiert und granuliert. Temperatur bestand nie.

20. 6. 1923. Exitus an Herzinsuffizienz. Eine Blutuntersuchung wurde ante exitum nicht mehr vorgenommen.

*Autoptischer Befund:* Haut grauweiß-graugelb. Skleren wenig gelblich verfärbt. Milz überragt Rippenbogen um 3 cm, die Leber das untere Sternalende um 10 cm, den rechten Rippenbogen um 3 cm. Milz ist an der Hinterfläche und am oberen Pol mit der Umgebung verwachsen. Herz doppelt so groß wie die rechte Faust der Leiche. Linker Ventrikel erweitert, dessen Myokard 8 mm. Auf der Schnittfläche große Zahl von fleckigen gelblichen Herden. Rechte Herzhöhlen etwas erweitert. Myokard von der gleichen Beschaffenheit wie links. Milz 238 g, 12:9:4 cm, Kapsel hinten und oben weißlich verdickt. Konsistenz ziemlich derb. Auf dem Schnitt deutliche, mittelgroße, grauweiße Follikel. Trabekel deutlich sichtbar. Pulpa derb, dunkel, wenig Blut abstreichbar. Hämosiderinreaktion mit Schwefelammonium ziemlich stark positiv. Am Hilus der Milz eine Nebenmilz 2½:2:1 cm. Niere auf dem Schnitt mit gelblichen Flecken. Leber 625 g, 16:11:6 cm. Oberfläche glatt, glänzend. Im Schneiden ziemlich derb. Schnittfläche lehmfarben, azinöse Zeichnung undeutlich erkennbar. In einzelnen Bezirken sind Zentra sehr blutreich, z. T. konfluierend, während die Peripherie ausgedehnt getrübt ist. Glissonsche Scheide nicht deutlich zu sehen. Hämosiderinprobe sehr stark positiv. Schädelformation atypisch. Stirn steigt gerade auf, ist flach, über der Mitte des Kopfes turmartig zugespitzt. Hinterkopf flach.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hämolytischer Ikterus, chronischer Milztumor, hochgradige Anämie, chronisches Lungenödem, Verfettung der Leber, der Nieren und des Herzens. Exzentrische Herzhypertrophie. Turmschädel. Vorzeitige Synostose der rechten Koronarnaht. Osteosklerose des Schädels. Nebenmilz.

Histologischer Befund: Herzmuskelzellen sind mittelgroß. Die Kerne rundlich bis spindlig, das Protoplasma zeigt stellenweise sehr starke feintropfige Verfettung (Neutralfett). Das Stroma ist schmal, nicht infiltriert.

Lunge: Die meisten Alveolen sind mit Ödemflüssigkeit, die zahlreiche Herzfehlerzellen enthält, angefüllt. Diese Herzfehlerzellen sind zum Teil reichlich mit braunem Pigment beladen, das eine deutliche Eisenreaktion aufweist. Die Septen der Alveolen sind stellenweise verdickt und mit Lymphozyten infiltriert.

Milz: Die kleinen und wenig zahlreichen Follikel sind ohne Keimzentren. Die Trabekelarterien sind dünnwandig, ihr Endothel ist mittelhoch. Der Bau der Pulpa ist regelmäßig, ihre Maschen sind dicht angefüllt mit roten Blutkörperchen, ganz vereinzelten Plasmazellen und polynukleären Leukozyten. Ferner findet man in den Maschen stellenweise braunes, feinkörniges Pigment, meist in größeren Schollen. Zwischen den Maschen verlaufen die mittelbreiten, venösen Sinus, die mit einem platten Endothel ausgekleidet sind und durch ihren spärlichen Gehalt ihres Lumens an Erythrozyten aber zahlreichen polynukleären Leukozyten stark gegen die mit Roten vollgepfropfte Pulpa kontrastieren. Die Gitterfasern zeigen keine Vermehrung. Bei spezifischer Eisenfärbung sowohl nach Perls wie auch mit der Turnbullfärbung findet man in der Pulpa ziemlich reichlich Hämosiderin, meist freiliegend, nur selten intrazellulär.

Leber: Die Azinuszeichnung ist deutlich, jedoch zeigt das Lebergewebe ausgedehnte Nekroseherde, die sich zum großen Teil an die zentralen Partien der Azini halten, jedoch oft auch auf die Peripherie übergreifen. In den erhaltenen Leberpartien sind die Leberbalken mittelbreit, die Leberzellen gut erhalten und nicht verfettet. Die Kerne kräftig. Die kapillaren Zwischenräume erscheinen verbreitert und enthalten vereinzelte rote Blutkörperchen. Die Sternzellen sind deutlich zu sehen. Die Glissonschen Scheiden sind schmal und führen nur spärliche Gallengänge. In den genannten nekrotischen Partien ist nur noch andeutungsweise ein trabekulärer Bau zu erkennen. Es finden sich Bänder von zum Teil homogenen, zum Teil etwas faserigen Massen, die sich mit Eosin rötlich färben, nach *van Gieson* rötlichgelb. In der Randpartie zeigen die noch erhaltenen Leberzellen eine ziemlich starke, fein- bis mittelgroßtropfige Verfettung. Die Eisenfärbungen ergeben wechselnde

Bilder. Stellenweise läßt sich im Protoplasma der noch erhaltenen Leberzellen wenig feinkörniges, eisenhaltiges Pigment nachweisen, während das Protoplasma der Blutkapillar-Endothelien häufig diffus tingiert erscheint, nebenbei aber ebenfalls feinkörniges Pigment enthalten. In den nekrotifizierten Partien ist der Eisengehalt gleich null. Erythrozytophagie der Sternzellen fehlt.

Niere: Glomeruli sind mittelgroß, ihre Schlingen mittelzellreich und mit zartem Epithel versehen. Die Bovmanschen Kapseln schmal. Die Tubuli sind mittelweit, ihre Epithelien spärlich verfettet, das Zwischengewebe schmal und nicht infiltriert. In der linken Niere stellenweise in der Peripherie der Rinde vereinzelte hyaline Glomeruli, in deren Umgebung lymphozytäre Infiltrate im Stroma sichtbar sind. Die Glomeruli sind pigmentfrei. Dagegen zeigen die Tubuli in verschiedenen Bezirken etwas Hämosiderin, hauptsächlich in den Haupt- und Schaltstücken, wenig in den Henleschen Schleifen, mehr wieder in den Sammelröhrchen. Das Pigment ist fast ausschließlich in den Epithelien gelegen und zwar vorwiegend in dem lumenwärts gerichteten zentralen Abschnitt, während der basale periphere Abschnitt meist pigmentfrei ist. Die Turnbullblaureaktion gibt besonders schöne Bilder. Neben einer leichten diffusen Eisenreaktion in den genannten Zellabschnitten ist Hämosiderin zum weitaus überwiegenden Teil in Form von feinen Körnern mit intensiver Blaufärbung eingelagert. Die größten Körner finden sich in den Epithelien der Sammelröhrchen. Das Stroma ist pigmentfrei.

Pankreas: Die regelmäßigen Läppchen enthalten eine mittlere Zahl von Langerhansschen Inseln. Das Stroma ist schmal.

Die Lymphdrüsen zeigen in der Rinde mittelgroße Sekundärknötchen, zum Teil mit kleinen Keimzentren. Die Markstränge enthalten Lymphozyten. Hämosiderin ist nicht nachweisbar.

Knochenmark: Hier fällt vor allem der große Zellreichtum auf. Es besteht in der Hauptsache aus Myeloblasten und Myelozyten, daneben aber auch zahlreiche Knochenmarksriesenzellen und ziemlich viel kernhaltige Rote. Vereinzelt läßt sich auch etwas feinkörniges Hämosiderin nachweisen.

Hypophyse: Im Vorderlappen überwiegen die Hauptzellen, während die chromophilen Zellen an Zahl weit zurücktreten. Glia des Hinterlappens ohne Pigment.

Schädeldach: Es besteht aus breiten lamellären Knochen-

balken, zwischen denen sich zellreiches rotes Mark findet. Osteoblastensäume fehlen vollständig, ebenso Osteoklasten. Die Nähte sind sehr schmal, im Mittel zirka 0,2 mm breit und bestehen aus kernarmem Bindegewebe *).

Fassen wir nochmals kurz das Ergebnis der histologischen Untersuchung zusammen und vergleichen sie mit den Befunden früherer Autoren, so tritt auch in dem Bilde unserer Fälle die strotzende Füllung der Pulpa mit Erythrozyten am markantesten in den Vordergrund. Schon *Vaquez* [2]), *Giroux* und *Aubertin* [3]) haben diese Pulpaanschoppung festgestellt, später *Guizetti* [4]) und in neuester Zeit *Eppinger* [5]), *Meulengracht* [6]) und *Nägeli* [7]). Im Gegensatz zu dem enormen Blutreichtum der Pulpa steht die äußerst geringe Füllung der Sinusräume mit roten Blutkörperchen. Ihr Endothel und Lumen steht unter dem Druck der mächtig kongestionierten Pulpa, so daß nicht nur die Endothelzellen in ihrer Form von der Norm abweichen, sondern auch die Lumina an einzelnen Stellen bis auf wenige Reste verschwinden. Die Durchströmung der Milz mit Blut erscheint somit aus ihren normalen Bahnen verdrängt. Während sich bei physiologischen Verhältnissen der Blutstrom zur Hauptsache von den Trabekelarterien via Zentral-, Hülsen- und Pinselarterien in die Sinusräume ergießt und nur ein Bruchteil des Blutes durch die von den Zentralarterien sich abzweigenden Knötchenkapillaren, die sich an der Peripherie der Follikel zu freien Enden aufsplittern, aus dem Kapillarkreislauf frei in das Parenchym der Pulpa eintritt, wo die gealterten Erythrozyten zurückgehalten und angedaut oder hämolysiert werden, sehen wir beim hämolytischen Ikterus gerade das entgegengesetzte Verhalten. Wir werden später sehen, daß diese Erscheinung bei der Besprechung der Pathogenese eine wichtige Rolle spielt.

Die Veränderungen an den Milzgefäßen, die von *Guizetti* [4]) und besonders von *Eppinger* [5]) erwähnt und beschrieben werden und die letzterer mit der oben erwähnten Umschaltung der Blutdurchströmung in kausalen Zusammenhang bringt, konnten nicht gefunden werden. Ob den minutiösen Veränderungen an den Stabzellen (eigentümliche Einlagerungen), die von Guizetti erwähnt werden, irgendwelche oder gar pathogenetische

*) Der autoptische und histologische Befund dieses Falles verdanke ich dem liebenswürdigen Entgegenkommen von Prof. *Hedinger*, der auch die Präparate des 1. Falles einer Überprüfung unterzog.

Bedeutung zukommt, dürfte fraglich sein. In unseren Fällen fehlen sie.

Was den Gehalt und die Lokalisation an eisenhaltigem Pigment anbelangt, so stimmen unsere Befunde im großen und ganzen mit denjenigen Eppingers überein. Überreich ist er bei der gewaltigen Blutmauserung, die diesem Krankheitsbild eigen ist, nicht, aber bei geeigneter Technik immerhin in die Augen springend. Wenn andere Autoren (*M. B. Schmidt* [7]), *Nägeli* [6]), *Coleman* und *Hartwell*) keine oder nur spärliche Ab- oder Einlagerungen gefunden haben, so dürfte dies vielleicht daran liegen, daß bei der Färbtechnik die Turnbullmethode nicht berücksichtigt wurde.

Besonders wichtig erscheint uns, daß eine über alle Zweifel erhabene Phagozytose von roten Blutkörperchen in den Sternzellen, entgegen *Eppinger*, in den vorliegenden Fällen zu fehlen scheint. Auch dieser Befund darf bei der Beurteilung der Pathogenese nicht unberücksichtigt bleiben. Die ausgedehnte fettige Degeneration der Zentren der Azini im zweiten Fall hat für den hämolytischen Ikterus nichts Spezifisches.

Vergleichen wir noch die wenigen Angaben über das Verhalten des Knochenmarkes bei hämolytischem Ikterus mit unseren Befunden, so herrscht insofern eine Übereinstimmung, daß auch wir aus dem histologischen Bild den Eindruck einer wesentlich erhöhten Aktivität gewinnen.

Die von *Eppinger* [5]) gefundenen Gallenthromben sind nur in spärlicher Menge vorhanden, während die von ihm erwähnten Einrisse der Gallenkapillaren fehlen.

Es kann somit gesagt werden, daß einerseits die ganz enorme Blutüberfüllung der Pulpamaschen und andererseits die leeren und erdrückten Sinusräume der Milz das histologische Bild beherrschen, während die übrigen Veränderungen, wie hyaline Einlagerungen in die Wandung der Milzkapillaren, Phagozytose der Kupferschen Sternzellen, Gallenthromben in den Gallenkapillaren und Einrisse derselben, Befunde, die von einzelnen Autoren pathogenetisch verwertet werden, zum Teil fehlen oder doch stark in den Hintergrund treten. Ferner darf der bei geeigneter Färbtechnik reichliche Gehalt an Hämosiderin nicht unerwähnt bleiben.

*Fall 3.* Kurt M., Bruder von Olga M. (Fall 1), geb. 15. 8. 1923, fiel kurz nach der Geburt der Umgebung durch seine blasse Farbe auf. Geburtsgewicht 3500 g. Anfänglich Brusternährung, später ½ Milch und ½ Haferschleim. Verdauung normal. Im Alter von 3 Wochen wurde folgender Befund erhoben:

Normal entwickeltes Kind, ordentliches Fettpolster, mäßiger Turgor. Hautfarbe sehr blaß mit einem Stich ins Grünliche, besonders an den Wangen. Skleren nicht ikterisch verfärbt. Schleimhäute sehr blaß. Keine Hautblutungen. Drüsen nicht vergrößert. Herz und Lunge normal. Milz überragt den linken Rippenbogen um 1½ Querfinger, Rand scharf. Leber 2 Querfinger unterhalb rechter Rippenarkade palpabel. Übrige Organe zeigen keine Veränderung. Blutbefund: Rote 1190000, Weiße 7670, Hämoglobin nach Sahli unkorrigiert 27 %, Färbeindex 1,2. Differenzielle Auszählung: Eosinophile 1%. Basophile 2 %, Neutrophile 17 %, neutrophile Stabkernige 6,0 %, Lymphozyten 66,5 %, Monozyten und Übergangsformen 2 %, Myelozyten 2 %, Metamyelozyten 4,5 %. Auf 200 Weiße kommen 23 Normoblasten, 3 polychromatische Makroblasten, 6 nackte Kerne, 1 Plasmazelle. Starke Anisozytose im Sinne einer Mikrozytie, Makrozyten fehlen, aber nicht völlig. Leichte Polychromasie. Ganz vereinzelte Jollykörper. Einzelne Normoblasten mit Karyokinese. Keine Poikilozytose: Neutrophile mit plumpen, jugendlichen Granula. Resistenz der gewaschenen Roten: beginnende Hämolyse bei 0,46 % NaCl-Lösung, totale bei 0,3 %. Serum gelblichbraun, Bilrubingehalt qualitativ vorhanden, Gerinnungszeit nicht verlängert.

Am 20. 9. 1923 Aufnahme in das hiesige kantonale Säuglingsheim. Die folgenden Daten wurden mir von Herrn Prof. *Bernheim* in dankenswerterweise zur Verfügung gestellt. Der Allgemeinstatus zeigt gegenüber dem eben skizzierten keine Abweichungen.

Blutbefund: Tropfzeit 15″, Blutungszeit 10′, Gerinnungszeit 3′ 38″. Rote 1460000, Hämoglobin nach Sahli unkorrigiert 0,8, Weiße 22000. Differenzielle Auszählung: Lymphozyten 53,2 %, Neutrophile 38,6 %, neutrophile Myelozyten 0,8 %, eosinophile Myelozyten 0,4 %, Plasmazellen 1,4 %, Monozyten 4,2 %, Eosinophile 1,2 %, Metamyelozyten 0,2 %. Auf 500 Weiße kommen 35 Normoblasten. Ausgesprochene Anisozytose hauptsächlich nach der Richtung der Mikrozyten. Auch Makrozyten vorhanden. Ausgesprochene Polychromasie. Die Normoblasten sind von jüngerem und älterem Typus. Keine Jollykörper. Vitalfärbung mit Methylenblau ergibt spärliche Granulierung. Unter den Neutrophilen nicht völlig ausgereifte Formen. Thrombozyten schätzungsweise normal. Resistenz der Roten: Beginnende Hämolyse 0,5 % NaCl-Lösung, totale bei 0,38 %. Bilirubin im Serum nach Herzfeld 25 mg in 100 ccm (normal 6 mg).

Urin gelb. Albumen und Zucker negativ. Trousseau ergibt Spur von einem grünlichen Ring. Gmelin negativ.

24. 9. 1923. Resistenzprüfung der Roten: Beginnende Hämolyse bei 0,58 % NaCl-Lösung, totale bei 0,38 %.

19. 10. 1923. Urin: Urobilinogen schwach positiv, Gallensäuren negativ, Urobilin negativ.

Blutbefund: Tropfzeit 1′ 35″, Gerinnungszeit 2′ 40″, Blutungszeit 6′ 30″. Rote 1148000, Index 1,0, Hämoglobin 23 %, Weiße 17400. Starke Aniso- und Poikilozytose. Mehr Mikrozyten. Ausgesprochene Polychromasie. Auf 600 Rote 50 Normoblasten, 7 Megaloblasten. Neutrophile 46 %, Eosinophile 4,2 %, Basophile 1,2 %, Monozyten 8,6 %, Lymphozyten 34,6 %, neutrophile Myelozyten 1,8 %, eosinophile Myelozyten 0,6 %, Metamyelozyten 0,4 %, stabkernige Leukozyten 2,6 %. Resistenzprüfung: Beginnende Hämolyse bei 0,58 % NaCl-Lösung, totale bei 0,38 %. Bilirubingehalt des Serums nach Herzfeld 25 mg. Viskosität 1,48. Blutplättchen 102000.

Die Temperaturen waren während der letzten Beobachtungszeit leicht subfebril.

Dieser Fall bietet in verschiedener Hinsicht besonderes Interesse. Soweit wir die Literatur überblicken können, erscheint dieser mit angeborenem hämolytischem Ikterus behaftete Patient als der jüngste aller jener Fälle, die über längere Zeit genau beobachtet wurden. Auffällig erscheint ferner, wie die Resistenzverminderung der Roten nur sukzessiv in Erscheinung tritt und ihren maximalen Wert erst am Ende der zweiten Beobachtungswoche, also 5 Wochen post partum, erreicht. Trotz vierfach erhöhter Menge des Serumbilirubins fehlt ein ausgesprochener Ikterus auch heute noch (Kind jetzt elf Wochen alt). Wohl weist das Integument besonders an Wangen und Stirn ein grün-gelbliches Kolorit auf, aber die Skleren zeigen nicht eine Spur ikterischer Verfärbung. Auch blieb bis heute die Schlesingersche Urobilinreaktion immer negativ, während die Reaktion auf Urobilinogen erst in der Wärme schwach angedeutet ist. Vor allem wird klinisch das Bild von der überaus schweren Anämie beherrscht. Doch dürfte sich auf Grund des Blutbildes, der verminderten Resistenz, der Bilirubinämie und nicht zuletzt des familiären Auftretens, ein Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose kaum erheben. Dies gilt auch von den beiden anderen Fällen, die sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch keines der postulierten Symptome vermissen lassen.

Zur Pathogenese des hämolytischen Ikterus übergehend, sei zum voraus bemerkt, daß eine zusammenfassende Darstellung dieses noch rein in theoretischen Bahnen sich bewegenden Gebietes den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten würde. Es sei deshalb der heutige Stand der Anschauungen nur kurz skizziert. Zwei Theorien stehen sich heute gegenüber. Die eine, vertreten durch *Eppinger*[5]), *Meulengracht*[2]) u. a., sieht in der Hyperfunktion der Milz die primäre Krankheitsursache, die andere, vertreten durch *Ehrlich*, *Nägeli*[6]) u. a., in einer primären Schädigung der Erythrozyten. Darin sind aber beide Lager einig, daß der Untergang der Roten gerade beim hämolytischen Ikterus besonders hohe Werte erreicht. Seitdem *Eppinger* und *Charnas*[8]) durch quantitative Bestimmung des Urobilins im Stuhl und Duodenalsaft die enorme Blutmauserung mit Zahlen belegten, ist diese Seite der komplexen Frage gelöst. Obwohl wir über den Ablauf des Abbaues des Hämoglobinmoleküles, die verschiedenen Zwischenstufen, die dabei auf-

treten, noch nicht genügend orientiert sind, herrscht kein Zweifel darüber, daß die Gallenfarbstoffe als die zur Ausscheidung bestimmten Endglieder im Hämoglobinstoffwechsel aufzufassen sind und damit ein ungefähres Maß bieten, für die dabei umgesetzten Hämoglobinmenge.

Die Theorie der Hypersplenie verlegt nun die Ursache des vermehrten Unterganges der Erythrozyten in die Pulpa der Milz, und *Eppinger*[5]) glaubt, für die Verdrängung des Blutes aus den Sinusräumen nach der Pulpa die von ihm nachgewiesenen Veränderungen in den Wandungen der Milzgefäße in ursächliche Beziehung bringen zu dürfen. Wenn wir im folgenden den Gedanken *Eppingers* weiter folgen, so genüge ein Kontakt der an und für sich schon leichter lädierbaren roten Blutkörperchen mit dem Zellmaterial der Pulpa, um sie für einen raschen Untergang vorzubereiten. Die definitive Zerstörung und Auflösung falle nicht der Milz, sondern den Kupferschen Sternzellen zu, die ihrerseits wieder das durch Verdauung der phagozytierten Roten in vermehrter Menge gebildete Bilirubin an die Leberzellen weiterleiten, wo es der definitiven Ausscheidung anheimfällt, vorausgesetzt, daß durch das vermehrte Angebot die Leberzellen funktionell nicht erliegen. Tritt letzteres ein und versagen durch Überlastung die Sternzellen ebenfalls teilweise ihren Dienst, so finde ein Abfluß des Bilirubins in den Blutkreislauf statt, worin der Ikterus seine Erklärung fände. Zu dieser Auffassung wird *Eppinger* einerseits durch die Zeichen einer erhöhten Tätigkeit der Kupferschen Sternzellen (Phagozytose roter Blutkörperchen, Quellung der Sternzellen), die ihm das histologische Bild bot, gedrängt und andererseits, daß trotz bestehender Pleiochromie und eingedickter Galle ein Mißverhältnis zwischen der Anzahl vorhandener Gallenthromben, Einrissen der Gallenkapillaren und der Intensität der Bilirubinämie besteht. Das Symptom der osmotischen Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen wird von *Eppinger* in der Genese des hämolytischen Ikterus nicht berücksichtigt. Die überstürzte Neubildung im Knochenmark wird durch vermutete Wechselbeziehungen zwischen Milz und Knochenmark erklärt, indem die schon normalerweise bestehende stimulierende Wirkung der Milz auf das erythropoetische Organ bei der Hyperfunktion der Milz in vermehrtem Maße zur Geltung kommt. Wir sehen somit, daß im Zentrum der linealen Theorie die Hypersplenie steht und daß der Milztumor nicht als sekundär, sondern als Anpassung an die er-

höhte Funktion des Organes aufzufassen ist. Dieser Ansicht schließt sich auch *Meulengracht*[1]) an, nur findet bei diesem Autor auch die osmotische Resistenzverminderung der Roten ihre Berücksichtigung. Er erklärt das Weiterbestehen der Resistenzverminderung nach der Splenektomie damit, daß die osmotische Resistenzverminderung nicht einer erhöhten allgemeinen vitalen Vulnerabilität der Erythrozyten gleichzusetzen sei, mit anderen Worten, der vermehrte Zerfall hätte mit der Herabsetzung der osmotischen Resistenz nichts zu tun. Denn trotz Bestehenbleibens dieses Symptoms nach der Splenektomie verschwinden sämtliche Zeichen einer erhöhten Blutmauserung.

Ihre Hauptstütze findet die lienale Theorie im Erfolg der Splenektomie, indem durch den Wegfall der Hypersplenie Ikterus, Bilrubinämie, vermehrte Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen im Stuhl und Urin, alles Erscheinungen eines erhöhten Blutzerfalles, verschwinden oder normale Werte erreichen und durch das Erlöschen der Hyperaktivität des Knochenmarkes eine normale Blutregeneration Platz greift, was sich im raschen Verschwinden aller anämischen Symptome kundgibt.

Die zweite Theorie sieht als Krankheitsursache eine primäre Minderwertigkeit der Erythrozyten, die sowohl in deren verminderter osmotischer Resistenz wie auch in ihrer Kleinheit, bei trotzdem vergrößertem Volumen, und in ihrer kugeligen Gestalt in Erscheinung tritt. Zu ihrer Begründung beruft sie sich ebenso wie die lienale Theorie auf den Erfolg der Splenektomie; nur wird nicht das durch den operativen Eingriff zum Verschwinden-Gebrachte, sondern das Fortbestehende zur Beweisführung verwertet. Denn die Entfernung der Milz ändert an dem morphologischen Bau und der Resistenz der Roten nichts. Wie wir sehen, bewegt sich noch alles im Bereich der Theorie, und zu welcher man sich bekennen will, bleibt vorderhand Gefühlssache.

Wenn wir am Schlusse dieses Abschnittes noch untersuchen, für welche der beiden Theorien aus unseren Beobachtungen Beweise erbracht werden können, so ist das Resultat eher ein negatives. Die für die Theorie von *Eppinger* wichtige Veränderung der Kapillarwandungen und die Phagozytose der Roten in den Sternzellen findet sich nicht. Sofern aus dem morphologischen Bild auf die Funktion gewisser Zellkomplexe Rückschlüsse gezogen werden dürfen, so spricht dieser Befund

eher gegen die hohe Einwertung dieser Gewebe in der Genese des hämolytischen Ikterus. Auch die reichliche Ablagerung von Hämosiderin in den verschiedenen Organen trägt kaum etwas zur Klärung dieser Frage bei. Wir dürfen diese nicht einmal als Indikator zur Bewertung der Höhe des Hämoglobinstoffwechsels in Rechnung stellen, da wir wissen, daß einmal zur Ablagerung gebrachtes Eisen vom Organismus nicht unbenutzt liegen gelassen wird, sondern zum weitaus größten Teil in dem allgemeinen Eisenstoffwechsel wieder Verwertung findet. Dies erklärt vielleicht auch die Diskrepanz in den Befunden der verschiedenen Autoren. Da uns das histologische Bild gewissermaßen immer nur einen Augenblicksquerschnitt des über lange Zeit sich erstreckenden Krankheitsablaufes zeigt, so wäre es durchaus möglich, daß im Zeitpunkt der Untersuchung die Eisendepots mehr oder weniger aufgefüllt sind.

Die von *Gänsslen* [9]) beschriebene Kombination von Turmschädel und hämolytischem Ikterus wurde inzwischen von verschiedener Seite bestätigt (*Barkan* [10]), *Freymann* [11]), *Alder*, *Nonnenbruch* [12]). Auch unser Fall 2 zeigt diese Anomalie, wobei die Schädelknochen histologisch im Sinne einer Osteosklerosis verändert sind. Veranlaßt durch diese eben erwähnten Arbeiten, fahndete *Barkan* bei zwei Patienten mit Turmschädel, die aus anderen Gründen in die Klinik eingeliefert wurden und keine sichtbaren Zeichen eines hämolytischen Ikterus aufwiesen, nach latenten Symptomen dieses Krankheitsbildes. Er fand palpable Milz und verminderte Resistenz der Roten. Von besonderem Interesse sind die 3 Fälle, die von *Freymann* veröffentlicht wurden. Es handelte sich um drei Geschwister, die neben dem voll entwickelten Syndrom des hämolytischen Ikterus und Turmschädel das Bild eines ausgesprochenen Infantilismus aufwiesen, wobei bei zwei Individuen im Alter von 28 und 19 Jahren das völlige Fehlen der Geschlechtsreife vor allem in die Augen sprang. Die Splenektomie brachte nicht nur die übliche Besserung im Symptomenkomplex des hämolytischen Ikterus, sondern auch eine stürmische Entwicklung der Geschlechtsreife, die bereits nach wenigen Monaten so weit gediehen war, daß mit der völligen Umstimmung der Gesamtpersönlichkeit auch sämtliche sekundären Geschlechtsmerkmale normale Formen annahmen. Dieses Resultat scheint auf Wechselbeziehungen hinzuweisen, die zwischen Milzfunktion (Hypersplenie) und endokrinem System bestehen. Doch kann man sich des Eindrucks nicht er-

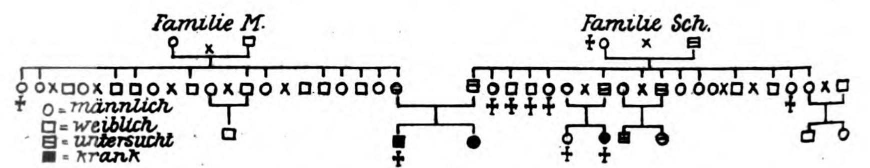
wehren, daß es sich bei dem klinisch doch scharf umschriebenen Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus um ein zufälliges Nebeneinander zweier voneinander unabhängiger Krankheiten handelt, wobei das Gemeinsame nur im konstitutionellen Faktor liegt. Ob bei der Häufigkeit der Kombination von Turmschädel und hämolytischem Ikterus ähnliche Verhältnisse vorliegen, oder ob ihr eine pathognomonische Bedeutung zukommt, müssen weitere Beobachtungen lehren.

Im folgenden soll noch die Frage kurz gestreift werden, nach welchem Vererbungsgesetz die Krankheit auf die Nachkommenschaft übertragen wird. Betrachtet man von diesem Gesichtspunkte aus das bisher vorliegende noch spärliche Material früherer Autoren, das *Meulengracht* [2]) in seiner Monographie einer kritischen Sichtung und Analyse unterzieht und dem er eine weitere Anzahl von 7 Stammbäumen aus eigener Beobachtung anfügt, so gewinnt man den Eindruck, daß die Übertragung auf die Nachkommenschaft der dominanten Vererbung unterliegt. Bei der relativen Seltenheit des hämolytischen Ikterus dürfte der Proband einer Ehe entspringen, wo nur der eine Elter krank, mit anderen Worten heterozygot in bezug auf gesund ist, während der andere in dieser Hinsicht homozygot ist. Theoretisch müßten die Nachkommen einer solchen Kreuzung zu 50 % gesund und 50 % krank sein. Legt man die bisher vorliegenden Stammtafeln zusammen und summiert innerhalb der ersten Filialgeneration auf der einen Seite die gesunde, auf der anderen die kranke Deszendenz der kranken Individuen, so erhält man bis zu einer gewissen Annäherung das postulierte Verhältnis. Auch erscheint die Forderung der Dominanz erfüllt, indem die Krankheit keine Generation überspringt, sondern sich immer schon in der ersten Filialgeneration auswirkt. Rezessivität und geschlechtsgebundene Vererbung fallen daher außer Betracht.

Verfolgt man die Deszendenztafeln weit genug rückwärts, was bei dem vorliegenden Material nur in wenigen Fällen möglich ist, so stößt man auf das zum erstenmal innerhalb der Sippe erkrankte Individuum, von dem aus die Vererbung in dominanter Form weitergeleitet wird. Eine Erklärung für dieses plötzliche Auftreten der Krankheit innerhalb eines Geschlechts besitzen wir nicht. Stellt man sich auf den Boden der Mutationstheorie, so kann man das unvermittelte Auftreten einer Krankheit als Mutation und das erkrankte Individuum als Mutanten auffassen, wobei wir uns aber bewußt bleiben müssen,

daß uns auch von diesem Standpunkte aus jeder Einblick in das Geschehen und die Veränderungen innerhalb des Idoplasmas, an die das unvermittelte Auftreten der Krankheit geknüpft ist, einstweilen noch verschlossen bleibt.

Wenn wir nun versuchen, das Gesetz der reinen Dominanz auf unsere Fälle anzuwenden, so stoßen wir auf Schwierigkeiten. Betrachten wir zunächst die beigefügte Deszendenztafel, so sehen wir, daß in der ganzen Aszendenz der 3 kranken Probanden, soweit wir diese überblicken können, ein Fall von hämolytischem Ikterus nicht vorhanden ist. Die Eltern wurden genau hämatologisch untersucht, auch die Resistenz der Erythrozyten geprüft. Das Resultat wich von der Norm nicht ab. Die verstorbenen Geschwister der beiden Mütter unserer Fälle gingen an Pneumonie, Spasmophilie und Lungentuberkulose zugrunde, zwei Brüder sind im Krieg gefallen. Der Vater des illegitimen Knaben (Fall 3) ist verheiratet und besitzt vier gesunde Kinder. Der ältere Bruder von Fall 2 verstarb fünf Tage post partum. Eine Blutsverwandtschaft zwischen den beiden Familien M. und Sch. besteht nicht, da erstere seit jeher in der Schweiz ansässig und letztere in den 80er Jahren aus Deutschland eingewandert ist. Soviel geht allerdings aus dieser Betrachtung mit aller Deutlichkeit hervor, daß wir die krankmachende Erbanlage im Keimplasma der Familie Sch. zu suchen haben, stammen doch die Mütter unserer 3 Probanden aus ein und derselben Geschwisterschaft.




Suchen wir nun in der Vererbungslehre und in der menschlichen Vererbungspathologie im besonderen nach einer gesetzmäßigen Erklärung unserer Beobachtung, so bieten sich uns verschiedene Möglichkeiten, um das Prinzip der Dominanz noch zu retten. Vor allem ist bekannt, daß dominante Leiden einzelne Generationen überspringen können und sich nicht, wie es die Theorie fordert, in ununterbrochener Kette von Generation zu Generation auswirken. Ich verweise diesbezüglich auf den Stammbaum der erblichen Ataxie von *Brown*. Wir hätten es in einem solchen Falle mit Konduktoren zu tun, die selbst heterozygot in bezug auf gesund aber nicht krank sind und von einem

kranken Vorfahren abstammen. Kreuzung eines solchen Konduktors mit einem Gesunden würde wieder 50% kranke Nachkommen liefern. Diese Latenz des dominanten Leidens kann durch die Koppelung bedingt sein, mit anderen Worten zum Manifestwerden des Leidens müssen bestimmte Gene aufeinandertreffen und sich gegenseitig beeinflussen. Fehlt diese Koppelung über verschiedene Generationen, so tritt das Leiden während dieser Zeit nicht in Erscheinung. In dieser Hinsicht sind wir bei unseren Fällen nur auf Vermutungen angewiesen, da sich aus den vorliegenden anamnestischen Daten, die sich nur über 3 Generationen erstrecken, keine Anhaltspunkte gewinnen lassen, wo sich in der Aszendenz das postulierte zuerst erkrankte Familienmitglied findet.

Eine Rezessivität des hämolytischen Ikterus dürfte kaum in Betracht fallen, weisen doch alle bisherigen Beobachtungen früherer Autoren mit der größten Wahrscheinlichkeit auf ein ausgesprochenes dominantes Leiden.

Als weitere Erklärung bliebe noch zum Schluß die Mutation. Ganz abgesehen davon, daß dieser Begriff in der menschlichen Vererbungspathologie noch weiterer Klärung und Begründung bedarf, ist es höchst unwahrscheinlich, daß bei gesundem Keimplasma der Aszendenz nun innerhalb einer Generation unvermittelt 3 Mutanten auftreten. Bei diesem gleichzeitigen und mehrfachen Auftauchen einer Krankheit liegt die Annahme einer Keimschädigung bei den Vorfahren entschieden näher. Allerdings entzieht sich die Art und der Zeitpunkt des Eintrittes dieser Schädigung unserer Kenntnis völlig.

Wir sehen aus diesen kurzen Ausführungen, wie außerordentlich komplex diese Frage sich gestaltet und wie eine neue Beobachtung, die außerhalb des Rahmens der bisherigen liegt, scheinbar gesicherten Besitz wieder in Frage stellt.

---

*Nachtrag bei der Korrektur:* Fall 3 kam inzwischen im Alter von 4 Monaten ebenfalls unter dem Bilde einer schweren Anämie ad exitum. Durch die Obduktion wurde die klinische Diagnose bestätigt. Da der weitere klinische Verlauf verschiedene Abweichungen vom gewohnten Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus und auch der pathologisch-anatomische Befund in mancher Hinsicht Besonderheiten aufweist, deren ausführliche Besprechung den Rahmen dieses Nachtrages weit überschreiten würde, soll der Fall einer späteren Publikation vorbehalten bleiben.

## *Literaturverzeichnis.*

[1]) *Meulengracht*, Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus. W. Klinkhardt. Leipzig 1922. — [2]) *Vaquez*, Gaz. d. hop. 1904. 328. — [3]) *Vaquez*, *Giroux* und *Aubertin*, Arch. d. mal. du cœur. 1908. Nr. 11. — [4]) *Guizetti*, Zieglers Beitr. 52. 15. 1912. — [5]) *Eppinger*, Hepato-Lienale Erkrankungen. J. Springer. Berlin 1920. — [6]) *Nägeli*, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. J. Springer. Berlin 1923. — [7]) *M. B. Schmidt*, Verh. d. pathol. Gesellsch. 1912. 91. — [8]) *Eppinger* und *Charnaß*, Ztschr. f. Klin. Med. 78. 1. 1913. — [9]) *Gänßlen*, Naturwiss.-Ärztl. Verein Tübingen. 1922 u. Arch. f. Klin. Med. 140. 110. 1922. — [10]) *Barkan*, Klin. Wschr. 929. 1923. — [11]) *Freymann*, Klin. Wschr. 1922. 2229. — [12]) *Nonnenbruch*, Münch. med. Wschr. 1922. 1343.

XXI.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Zürich [Direktor: Prof. *E. Feer*].)

# Über den Blutzucker im Hunger und über die glykämische Reaktion nach kleinen Dosen Zucker beim Säugling und Kleinkinde.

Von

Dr. FRANZ RUMPF,
Assistenzarzt an der Klinik.

Blutzuckerbestimmungen nach Zufuhr *kleiner Mengen Zucker* fehlen in der pädiatrischen Literatur. Systematische Untersuchungen des Blutzuckerspiegels nach Verfütterung von Zucker in *physiologischen Dosen* liegen nicht vor. Man gab Mengen, die den Gehalt einer Mahlzeit an Kohlehydraten beträchtlich überstiegen. Wir stellten uns die Aufgabe, die alimentäre Glykämie nach Eingabe *kleiner Quantitäten* bei Säuglingen und Kleinkindern zu verfolgen. Die *Kurve der Glykämie verwerten wir zur funktionellen Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels.*

## 1. Die Höhe des Blutzuckerspiegels beim Säugling.

Eine Reihe von Arbeiten orientiert über den Blutzuckerspiegel beim Säugling und Kleinkinde. Man kann gegen diese Bestimmungen *einwenden, daß sie den alimentären Faktor zu wenig* oder gar nicht *berücksichtigen.* Unsere Versuche zeigen, daß geringe Mengen Kohlehydrate den Blutzuckerspiegel stundenlang erhöhen.

Viele Autoren untersuchen 1/2 Stunde nach einer Kohlehydratmahlzeit. Manche Forscher bemühen sich, einen „Nüchternwert" nach einer 4stündigen Nahrungspause zu bestimmen. Der Blutzucker soll nach längerem Fasten („Hungerwerte") nicht weiter sinken. Aus der Höhe des Blutzuckers ziehen sie Schlüsse auf den Kohlehydratstoffwechsel des Organismus.

Wir sind der Ansicht, daß Augenblickswerte nichts aussagen, daß erst die *Beobachtung der Hungerkurve* einen Blick in den Kohlehydrathaushalt gestattet. *Funktionelle Belastungsproben* von der Größe physiologischer Reize vertiefen die Kenntnisse.

Über *die Höhe des Blutzuckerspiegels* orientieren uns die Autoren:

(Die gesamte Literatur über Blutzucker beim Säugling findet sich in den Arbeiten.) (Siehe Tabelle I.)

Werten wir die Angaben der Literatur kritisch, so sehen wir, daß *Blutzuckerbestimmungen, die 0,090 % beim Säugling überschreiten, zu kurz nach der Nahrungsaufnahme gewonnen* wurden: sie sind durch alimentäre Faktoren beeinflußt.

Wir fanden *0,089 %* Blutzucker nach 12stündigem Fasten als *höchsten Wert* beim Säugling. Die übrigen Werte erreichten diese Höhe bei kürzerem Fasten nie. Die kleinste Nahrungspause betrug 4 Stunden mit einem Blutzuckergehalt von 0,075%. Zur gleichen Ansicht gelangen die Autoren *Niemann* (l. c.; höchster Wert 0,085%), *Goetzky* (l. c.): von *Niemann* wurden die Werte von *Goetzky* nach 4stündiger Nahrungspause nachgerechnet; er fand als höchsten Wert 0,088% bei den Versuchen von *Goetzky*. *Mertz*[1]) findet im Durchschnitt 0,081%.

Wir bestätigen, daß die *„Nüchternwerte" kleinen Schwankungen* unterworfen sind, selbst bei Bestimmungen in sehr kurzen Intervallen. Der Grund der Schwankungen ist nicht bekannt.

Die *individuelle Höhe des Blutzuckers ist ein Ausdruck von endogenen und exogenen Faktoren* (Konstitution, Alter, Krankheit usw.). In ihrer Gesamtheit sind sie nicht bekannt.

Die Kurven bleiben bei psychischen Erregungen wie Schreien und Zornausbruch innerhalb der physiologischen Grenzen (*Frank* und *Mehlhorn* l. c.).

*Der Blutzuckerspiegel wird beim Säugling durch Fasten erniedrigt*, im Gegensatz zu Erwachsenen. Bei Tieren bleibt er im Hungern auch unverändert.

Die Untersuchungen am Erwachsenen stellten *Chauveau* und *Bang*[2]) sowie *Pollak*[3]) an.

*Mogwitz* (l.c.) fand bei Säuglingen im Hunger ein Absinken des Blutzuckerspiegels nach 15 Stunden. Der Blutzucker sank nach 2—3 Tagen auf die Hälfte. Seine Bestimmungen sind in großen Intervallen angestellt; wann das Fallen beginnt, ist nicht ersichtlich.

Wir gehen mit den zitierten Autoren einig und bezeichnen bei Säuglingen und Kleinkindern als *„Nüchternwerte"* einen *Blutzuckergehalt von 0,070—0,090 %*, als *„Hungerwert" einen Gehalt unter 0,070 %*.

Der „Nüchternwert" des Erwachsenen schwankt je nach den Autoren. Die Mittelwerte bewegen sich zwischen 0,080 und 0,101 %, nach der Mikromethode *Bang* zwischen 0,090 und 0,101 %. Das größte Material sammelte *Staub*[4]). Er fand bei *gesunden nüchternen Individuen*, die die Nacht hindurch gefastet hatten, einen mittleren Blutzuckergehalt von *0,096* % mit Grenz-

---

[1]) Arch. f. Kinderh. *69*, S. 81, 1921.

[2]) Der Blutzucker, S. 53, Bergmann 1913.

[3]) Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderh. *23*, S. 337, 1923.

[4]) Ztschr. f. klin. Med. *91*, S. 48, 1921.

Tabelle 1.

| Name | Mittelwerte | Grenzwerte | Methode | Alter | Fasten |
|---|---|---|---|---|---|
| *Cobliner*, Zeitschr. f. K. *1*, 207, 1911 | 0,119 % | 0,090—0,150 % | Moeckel-Frank | Säuglinge | 3 Std. |
| *Schirokauer*, Jahrb. f. K. *79*, 581, 1914 | 0,106 % | 0,080—0,130 % | „ „ | 8—14 Jahre | nüchtern |
| *Goetzky*, Zeitschr. f. K. *9*, 44, 1913 | 0,085 %<br>0,095 %<br>0,102 % | 0,060—0,120 % | Bang | 1—12 Tage<br>1—12 Mon.<br>1—12 Jahre | 1/4—4 Std. |
| *Bing u. Windelöw*, Zeitschr. f. K. *9*, 64, 1913 | 0,103 % | 0,071—0,133 % | „ | 1—13 Mon. | 3½ Std. |
| *F. Heller*, Zeitschr. f. K. *13*, 129, 1916 | — | 0,060—0,133 % | „ | Neugeborene | 1/4—3½ Std. |
| *Moguitz*, Monatschr. f. K. *12*, 569, 1914 | — | 0,070—0,110 % | „ | Säuglinge | 3½—4 Std. |
| *Frank u. Mehlhorn*, Jahrb. f. K. *91*, 313, 1920 | 0,086 % | 0,066—0,108 % | „ | Kleinkinder | nüchtern |
| *Einar Nystén*, Akta paed. *1*, 79, 1921 | 0,107 % | 0,085—0,128 % | „ | Säugling | 3½ Std. |
| *Bass*, Am. Journ. of diseases of children 1915 | — | 0,072—0,113 % | Lewis-Benedickt | 2—14 Jahre | nüchtern |
| *Salomon*, Biochem. Zeitschr. *90*, 39, 1818 | — | 0,080—0,120 % | „ | 2—8 „ | nicht nüchtern |
| *Cannata*, La Paediatria, *27*, 513, 1917 | — | 0,084—0,100 %<br>0,074—0,100 %<br>0,076—0,094 % | „ | 2—5 „<br>1 Tag. vor Nahrungsaufnahme<br>2—5 Tage | — |
| *Mertz*, Arch. f. K. *68*, 254, 1921 | — | 0,075—0,100 % | aus d. Literatur kritisch zusammengestellt | Säuglinge u. Kinder | 4 Std. |
| *Mertz u. Rominger*, Arch. f. K. *69*, 81, 1921 | 0,081 % | 0,060—0,101 % | Bang | Säugling | 4 Std. |
| *Bergmark*, Jahrb. f. K. *80*, 373, 1914 | — | 0,080—0,090 % | „ | 4—10 Mon. | Nachtpause |
| *Niemann*, Jahrb. f. K. *83*, 1, 1916 | 0,079 % | 0,070—0,085 % | „ | Säuglinge | 4—8 Std. |
| *Goetzky* (l. c) v. Niemann nachgerechnet | 0,077 % | 0,070—0,088 % | „ | „ | 4 Std. |
| *Rumpf* (h. l.) | 0,076 % | 0,071—0,089 % | „ | „ | 4—6 Std. |

werten von 0,075 und 0,113 %. *Punschel*[1]) stellte bei gesunden nüchternen Individuen, die die Nacht hindurch gefastet hatten, einen mittleren Blutzuckergehalt von *0,094* % fest; im *Alter* fand er den *Blutzucker erhöht:* zwischen 58 und 70 Jahren war er im Mittel *0,106* %, zwischen 70 und 91 Jahren im Mittel *0,110* %.

Vergleichen wir Werte Erwachsener und Säuglinge sowie Kleinkinder (s. u.), so sehen wir ein Ansteigen des Blutzuckers im Alter: *Der Blutzucker ist eine Funktion des Alters:* **je jünger das Individuum, desto tiefer der Blutzuckerspiegel.** Der Organismus nähert sich im Alter einer Konstitutionserkrankung, dem Diabetes mellitus.

## 2. Hungerversuche beim Säugling.

Wir bestimmten den Blutzucker nach *Bang*[2]). Ein Wert ist der Durchschnitt aus *drei Bestimmungen;* Unterschiede von 0,05 ccm 1/200-n-Thiosulfat wurden nicht berücksichtigt. Bestimmungen mit bekannten Dextroselösungen gaben uns Kontrollen.

Für die *Normalwerte und Normalkurven* verwandten wir das Blut von *gesunden Säuglingen.* Wir gaben bei den Hungerversuchen zur Befriedigung des Wasserbedürfnisses dünnen Schwarztee.

*„Nüchternwerte" gehen bei kurzem Fasten oft in „Hungerwerte" über. Anderseits hielten sich „Nüchternwerte" bei längerer Karenz auf gleicher Höhe.* Ein Ansteigen haben wir nie beobachtet. Wir können daraus auf den Kohlehydratstoffwechsel einige Schlüsse ziehen: sinkt der Zuckerspiegel rasch bei kurzem Nahrungsentzug, so liegt eine Störung im Regulationsmechanismus des Blutzuckers vor, der Organismus hat Kohlehydratmangel; das Kohlehydratbedürfnis des wachsenden Organismus findet darin seinen Ausdruck.

*Die Geschwindigkeit des Fallens ist eine Funktion des Kohlehydrathaushaltes oder des Ernährungszustandes:* **je geringer der Ernährungsstand, desto rascher fällt der Blutzuckerspiegel.**

Unsere Resultate[3]) (ca. 150 Fälle) lassen sich einteilen:

### I. Abfall des Zuckerspiegels während des Hungerns.

*a) Abfall von „Nüchternwerten" auf „Hungerwerte".*

Im *Durchschnitt* fielen nach *9½ Stunden Fasten* die „Nüchternwerte" von *0,079* %, während weiteren 3stündigen Hungerns auf *0,063* %, während 6stündigen Fastens auf *0,053* %.

Die Werte nach der *kürzesten „Nüchternzeit"* waren: nach 4 Stunden Fasten 0,075 %, nach 6 Stunden sank der Blutzuckerspiegel auf 0,063 %.

---

[1]) Ztschr. f. klin. Med. *96,* S. 253, 1923.

[2]) „Das neue Verfahren", 2. Aufl. Mikromethoden z. Blutuntersuchung, Bergmann 1920.

[3]) Auf eine genaue Darstellung unseres Zahlenmaterials in Tabellen und Kurven müssen wir aus äußeren Gründen verzichten.

nach 7 Stunden 0,056 %. Bei einem anderen Säugling: nach 4½ Stunden 0,087 %, nach 8½ Stunden 0,076 %, nach 11 Stunden 0,054 %. Die *längste Hungerzeit* war 24 Stunden mit einem Blutzuckerspiegel von 0,071 %, der nach 27 Stunden auf 0,059 % sank.

*b) Kleinerwerden von „Nüchternwerten".*

Im *Durchschnitt* fielen die „Nüchternwerte" nach *7 stündigem Fasten* von *0,087 %* auf *0,077 %* während weiteren 4stündigen Hungerns.

Die *kürzeste Fastenzeit* war 4½ Stunden mit einem „Nüchternwert" von 0,087 %, der nach 4 Stunden auf 0,076 % fiel. Die *längste Fastenzeit* war 10 Stunden mit einem „Nüchternwert" von 0,087 %, der nach 2 Stunden auf 0,078 % sank.

*c) Kleinerwerden von „Hungerwerten".*

Im *Durchschnitt* fielen die „Hungerwerte" nach *16 stündigem* Fasten von *0,057 %* auf *0,045 %* während 19½ stündigen Hungerns.

Die *kürzeste Fastenzeit* war 6 Stunden mit einem Blutzuckergehalt von 0,063 %, der nach 1 Stunde auf 0,056 % fiel. Die *längste Fastenzeit* war 24 Stunden mit einem Gehalte von 0,058 %; nach 3 Stunden sank der Blutzuckerspiegel auf 0,046 %.

## II. Kein Abfall während der Versuchsdauer.

*a) „Nüchternwerte".*

Im *Durchschnitt* betrug nach *12 stündigem* Fasten der Blutzucker *0,075 %*, nach 15½ Stunden *0,075 %*.

Die *kleinste Fastenzeit* war 4½ Stunden mit einem Gehalt von 0,073 %, der sich nach weiteren 11½ Stunden auf 0,075 % hielt. Die *größte Hungerzeit* war 24 Stunden mit einem Werte von 0,075 %; nach weiterm 3stündigem Fasten war der Blutzucker 0,076 %.

*b) „Hungerwerte".*

Im *Durchschnitt* betrug nach *18 stündigem Fasten* der Blutzucker *0,063 %*, nach 22 Stunden *0,062 %*.

Die *kürzeste Hungerzeit* war 9 Stunden mit einem Blutzuckerspiegel von 0,059 %, nach 12 Stunden stand er auf 0,052 %. Die *längste Hungerzeit* war 24 Stunden mit 0,069 %, nach 28 Stunden 0,066 %.

Den *Einfluß des Fastens* zeigt folgende Zusammenstellung:

| Stunden Fasten | Blutzucker Durchschnittswert | Maximum | Minimum | Verhältnis der „Nüchternwerte" zu den „Hungerwerten" |
|---|---|---|---|---|
| nach 4 — 6 | 0,076 % | 0,087 % | 0,071 % | 5 : 0 |
| „ 4½ — 6½ | 0,076 % | 0,087 % | 0,063 % | 5 : 1 |
| „ 7 — 9½ | 0,074 % | 0,085 % | 0,059 % | 5 : 4 |
| „ 10 — 11½ | 0,070 % | 0,087 % | 0,054 % | 5 : 5 |
| „ 12 — 14½ | 0,070 % | 0,089 % | 0,052 % | 4 : 5 |
| „ 15 — 18 | 0,059 % | 0,075 % | 0,044 % | 2 : 5 |
| „ 21 — 25½ | 0,061 % | 0,084 % | 0,052 % | 2 : 5 |
| „ 26 — 28 | 0,062 % | 0,084 % | 0,046 % | 1 : 5 |

*Der Blutzuckerspiegel sinkt mit der Dauer des Fastens.* In den ersten Stunden des Hungerns (4—6 Std.) treten nur „Nüchternwerte" auf (über 0,070 %). *Schon nach 6½ Stunden* gesellt sich ein „*Hungerwert*" von 0,063 % hinzu.

In der nächsten Periode werden die „Hungerwerte" häufiger; es überwiegen noch die „Nüchternwerte". Wir treffen immer tiefere „Hungerwerte". In den weiteren Perioden verschiebt sich das Verhältnis der „Nüchternwerte" zu den „Hungerwerten" zugunsten der „Hungerwerte". *Nach 26 bis 28 Stunden* treffen wir *noch* hohe *„Nüchternwerte", bis zu* 0,084%. *Die Hungerwerte werden immer kleiner mit der Dauer des Fastens.*

Einen einzigen auffallend geringen Wert fanden wir bei einem mit Eiweißmilch und wenig Kohlehydraten ernährten Kinde. Der Blutzucker nach 28 Stunden Fasten von 0,030% steht weit unter dem nächsten Wert von 0,046%. Auch in der Periode (21 bis 25½ Stunden) weist das gleiche Kind einen niederen Spiegel auf (0,041%).

*Beim Säugling ist der Blutzuckerspiegel eine Funktion des Hungerns:* **je länger der Säugling fastet, desto tiefer sinkt der Blutzuckerspiegel.**

Das Sinken des Blutzuckers ist wahrscheinlich ein Ausdruck des erhöhten Stoffwechsels des Säuglings; der junge Organismus versteht zugeführte Kohlehydrate rascher zu verwerten als der Erwachsene.

**Resultate:** Die Säuglinge zeigen während der *ersten Stunden des Fastens nur „Nüchternwerte"* (über 0,070%). Bei langem *Fasten* kommen sie in die Zone der *„Hungerwerte"* (unter 0,070%). Je *länger der Entzug* der Nahrung dauert, um so *häufiger* werden die *„Hungerwerte"*. „Nüchternwerte" sind noch nach 27stündigem Fasten anzutreffen. (**Höchste Werte:** 0,076%, 0,084%). Der Grund der verschiedenen „Hungerwerte" bei Erwachsenen und Säuglingen ist nicht offensichtlich; anscheinend sind die feineren Mechanismen des Kohlehydratstoffwechsels daran beteiligt (Glykogenbildung und Abbau?).

Wir betonen, daß die Säuglinge vor den Versuchen mit einer Nahrung gefüttert wurden, die kalorisch dem Bedürfnis genügte.

### 3. Alimentäre glykämische Reaktion.

Um einen Einblick in die Regulationsvorgänge des Blutzuckerspiegels zu gewinnen, greifen wir zur *glykämischen Reaktion* nach Zufuhr von Dextrose und anderen Zuckern. Der Ablauf der Belastungsproben gibt uns wahrscheinlich ein Maß der fermentativen Tätigkeit des Organismus. *Wir verwenden kleine Mengen, die eben einen deutlichen Ausschlag machen,* und sehen darin einen Vorteil. Bisher wurden meist Dosen gefüttert, die der Kohlehydratzufuhr in einem Tage gleichkommen.

Unsere Quantität entspricht dem Zuckergehalt einer kleinen Mahlzeit: Die Reaktion verläuft in kürzerer Zeit. Die Intervalle zwischen den Analysen können kürzer gewählt werden; man erhält eine genauere Kurve. Eine

Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren wird ausgeschaltet. Eine Schädigung des Kindes tritt nicht auf, kein Erbrechen, kein Durchfall. Die Säuglinge zeigen keinen Widerwillen gegen das Getränk.

An dieser Stelle beschäftigen uns nur *Versuche mit Dextrose*. Bisher stellten folgende Autoren Belastungsproben mit Dextrose an:

Tabelle 2.

| | Alter | Dextrose total | pro Kilo | Anstieg des Blutzuckers |
|---|---|---|---|---|
| *Bergmark*, J. f. Khlk. *80*, 372, 1914 | Säuglinge 4—10 Mon. 3 Fälle | 7,8—20 g | **2—4 g** | **0.080 % auf *0.185* % nach 1—1½ Std., Dauer 2 Stunden** |
| | Kind 13 J. | 50 g | 1,3 g | |
| *Frank u. Mehlhorn*, J. f. K. *91*, 313, 1920 | 1 Kind 1 J. | 51 g | **8 g** | **0.070 % auf *0,195* % nach ½ Std., Dauer 6 Std., 2. Zacke erwähnt** |
| *Goetzky*, Z. f. K. *27*, 195, 1921 | Säuglinge Anzahl? | — | **2—3 g** | **0,070 % auf *0.150* % bis *0,200* (—0,230) % nach ½—1 Std., Dauer 2 Std.** |
| *G. Mogwitz*, M. f. K. *12*, 569, 1914 | 1 Säugling 11 Mon. | 21,6 g | **4 g** NB. Bei 1—3 g fand er keine Erhöhung | **0,087 % auf *0.184* % nach ½ Std., Dauer ?** |
| *Mertz u. Rominger*, Arch. f. K. *69*, 81, 1921) | Säuglinge 25 Fälle | 30 g<br>50 g<br>20 g | **8—15 g** | **0,081 % auf *208* % nach ½—1½ Std., Dauer 3 Std.** |
| ***Rumpf*** (l. l.) | Säuglinge (Kleinkinder) | — | per os **1,3 g** (subkutan **0,3 g**) | **0,076 % auf *0.104* bis *0,135* % nach 8—36 Minuten, Dauer 80—154 Minuten** |

Aus der Tabelle 2 ergibt sich: **je größer die Belastung mit Dextrose, desto höher der Anstieg und desto länger die Verlaufsform der Blutzuckerkurve.** *Die glykämische Reaktion ist eine Funktion der Belastung.*

Für die Versuche wählten wir eine Menge Dextrose, die einen deutlichen Anstieg des Blutzuckers erkennen ließ. Für Erwachsene ist das nach *Staub* (l. c.) bei 20 g Dextrose, das heißt pro Kilogramm Körpergewicht bei ca. 0,3 g Dextrose, der Fall. *Mit so kleinen Dosen vermißten wir einen Anstieg der Blutzuckerkurve:* Die Kurve verlief wie eine Hungerkurve. Wir mußten die *3—4fach größere Menge* geben, **das ist 1,0 bis 1,5 g Dextrose pro Kilo Körpergewicht,** um einen *Anstieg* in dem Maße zu erhalten, *wie ihn 0,3 g Dextrose beim Erwachsenen* bewirkte.

Physiologisch ist diese Tatsache sehr interessant. Wenn wir auch nicht genau über den Mechanismus der alimentären Glykämie orientiert sind, so weist das Ergebnis darauf hin: je geringer der Anstieg des Blutzuckerspiegels und je rascher der Ablauf der Kurve, um so größer die Assimilationsfähigkeit

des Organismus, um so befähigter ist er, eine gegebene Aufgabe mit seinen Fermenten zu lösen. Der Säugling, der erst bei *ca. 1,0–1,5 g Dextrose* Belastung eine *Erhöhung des Blutzuckerspiegels* zeigt, ist für Zucker viel assimilationsfähiger als der Erwachsene.

Von der alimentären Glykämie bis zur konstanten Erhöhung des Blutzuckers beim Diabetes ist nur ein gradueller Schritt. Die *Anlage zum Diabetes* ist im Älterwerden des Organismus begründet. Sie *ist eine Funktion des Lebensalters:* **je älter das Individuum, desto größer die Disposition, an Diabetes zu erkranken.** Der fermentative Bestand des Körpers für Auf- und Abbau der Kohlehydrate erleidet eine Schwächung mit der Entwicklung des Körpers.

Diese Tatsache illustriert, warum im jugendlichen Alter der Diabetes so selten ist, und weshalb er einen so schweren Verlauf nimmt. Je jünger ein Individuum, um so tiefgreifender müssen die pathologischen Veränderungen sein, um eine konstante Erhöhung des Blutzuckerspiegels herbeizuführen.

*Die glykämische Reaktion ist eine Funktion des Alters:* **Die Blutzuckerkurve steigt bei gleich großer Belastung höher an und die Dauer ist um so länger, je älter das Individuum.**

*Punschel* (l.c.) bestätigt diesen Satz für jugendliche und alte Erwachsene.

Die alimentäre Glykämie wird von den meisten Autoren anerkannt; einzelne bestreiten sie, so *Heller* (l. c.). *Mogwitz* (l. c.) bekam beim Säugling eine alimentäre Glykämie mit 4 g Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht. Bei 1–3 g trat keine Erhöhung des Blutzuckers ein. Seine Technik erklärt die Resultate. Er bestimmt Mittelzahlen, die mehr als 0,015% differieren. Wir berücksichtigen Werte nur mit einem 2–3mal geringeren Unterschied.

Wir fütterten die Dextrose in 10%iger wäßriger Lösung; die Kinder tranken gern, da sie hungrig waren.

Die glykämische Reaktion des Organismus wird durch eine *Kurve* dargestellt:

1. *Der Zeitpunkt des Anstieges* ist abhängig von der Motilitätsfunktion und den Resorptionsverhältnissen des Magen-Darm-Kanals. 2. Die *Schnelligkeit* und *Höhe* des *Anstieges* sind bedingt durch eine physiologische Insuffizienz der Glykogenspeicherung der Leber oder sind ein Ausdruck der vermehrten Zuckerausschüttung der durch Zuckerzufuhr gereizten Leber. 3. Die *Dauer* unterrichtet uns über die Schnelligkeit des Zuckerverbrennungs- oder Glykogenisierungsvermögens, vor allem der Muskeln; sie kann durch eine Rückresorption aus den Nierenkanälchen bedingt sein.

Die *Bedeutung der Glykämie* für den Organismus wird durch die *Höhe* und durch die *Dauer* der Reaktion bestimmt, wie sie in den Flächen der Kurven, in deren Integralen [*Löffler*[1])] zum Ausdruck kommt.

---

[1]) *Löffler*, Biochem. Ztschr. *127*, S. 316, 1922.

Wir bestimmten den Blutzucker nach verschieden langem Fasten in Intervallen von 5—10 Minuten in der ersten Stunde nach der Dextrosefütterung, von 10—15 Minuten in der zweiten Stunde, von der dritten Stunde an alle 30—60 Minuten (zirka 80 Fälle).

### 1. *Glykämische Reaktion bei „Nüchternwerten".*

Im *Durchschnitt* betrug bei einem „Nüchternwert" von *0,079* % nach 13stündigem Nüchternsein bei einer Belastung von *1,3 g Dextrose* pro Kilogramm Körpergewicht der Anstieg *0,051* % nach *33* Minuten. Der „Nüchternwert" wurde nach *120* Minuten wieder erreicht.

In der Hälfte der Untersuchungen wurde eine *zweite Zacke* beobachtet. Der Anstieg war im Durchschnitt 0,034 % nach 71 Minuten.

Der *höchste Anstieg* der ganzen Kurve war 0,081 % nach 25 Minuten, der *geringste* 0,024 % nach 25 Minuten. Die *größte Dauer* des *Anstieges* war 60 Minuten mit einer Erhöhung von 0,045 %, die *kleinste* 10 Minuten mit 0,058 %. Die *größte Dauer der Reaktion* war 170 Minuten bei einer Erhöhung von 0,058 %, die *kleinste* 70 Minuten bei einer Erhöhung von 0,081 %.

Der *maximale* Anstieg der *zweiten Zacke* betrug 0,076 % nach 40 Min., der minimale 0,016 % nach 50 Minuten, die *kleinste Zeit* bis zum Erreichen der zweiten Zacke 40 Minuten, die *größte* 130 Minuten.

### 2. *Glykämische Reaktion bei „Hungerwerten".*

Im *Durchschnitt* war bei einem „Hungerwert" von *0,059* % nach 12-stündigem Fasten bei einer Belastung von *1,3* g Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht der Anstieg *0,054* % nach *36* Minuten. Der Anfangswert wurde nach *154* Minuten erreicht.

In der Hälfte der Fälle wurde eine zweite Zacke beobachtet.

Der *Anstieg* betrug im *Maximum* 0,098 % nach 40 Minuten, im *Minimum* 0,027 % nach 20 Minuten. Die *größte Dauer des Anstieges* betrug 60 Minuten bei 0,048 %, die *kleinste* 15 Minuten bei 0,051 %. Die *größte* Dauer der Reaktion betrug 180 Minuten bei einem Anstieg von 0,092 %, die *geringste* 130 Minuten bei 0,038 %.

Der *größte Anstieg* der *zweiten Zacke* betrug 0,048 % nach 75 Minuten, der *geringste* 0,022 % nach 90 Minuten, im *Durchschnitt* 0,038 % nach 80 Minuten.

Beim Betrachten der Kurven erkennen wir *Gesetzmäßigkeiten:* die Schnelligkeit und Höhe des Ansteigens, die Dauer, die inkonstante zweite Zacke sind in gewissen Grenzen voneinander abhängig. Die *Verschiedenheiten* sind durch die komplexen Faktoren der Glykämie bedingt. Im einzelnen Falle sind sie schwer zu analysieren. Bei dem Durchschnittwert hat die Fastenzeit keinen deutlichen Einfluß auf die glykämische Reaktion. Nur bei der Betrachtung einzelner Fälle zeigen sich Unterschiede. **Je länger der Säugling gehungert hat, je schlechter der Ernährungszustand ist, um so ausgiebiger die Kurve, um so höher der Anstieg und um so länger die Dauer.**

### 4. Glykämische Reaktion nach subkutaner Zufuhr.

Um den Magen-Darm-Kanal auszuschalten, injizierten wir Dextrose subkutan. Ein Anstieg gleicher Größe wie bei der

Verfütterung wurde mit viel kleineren Dosen, mit **0,2—0,4 g Dextrose** pro Kilogramm Körpergewicht, in 10%iger wäßriger Lösung erzielt.

Irgendwelche Beeinflussung oder Schädigung des Organismus sahen wir nie. Parahepatisch zugeführter Zucker soll sofort im Urin ausgeschieden werden. [Varela und Rubino in der Arbeit von Rosenberg[1])]. Wir fanden *nie eine Reduktionsprobe* noch eine Drehung des polarisierten Lichtes: auch bei der Verfütterung trat *nie Zucker* im *Harn* auf.

Zum Studium der Kurve mußten wir in den ersten 20 Minuten alle 2 bis 4 Minuten einen Wert bestimmen. Später genügten die oben erwähnten Intervalle.

*Die Glykämie bei subkutanen Injektionen.*

*1. „Nüchternwerte“.*

Im *Durchschnitt* war bei einem „Nüchternwert“ von *0,075%* nach 18 Stunden Hungern bei einer Belastung mit *0,3 g Dextrose* pro Kilogramm Körpergewicht der Anstieg *0,028%* nach *8 Minuten.* Die Dauer betrug *80 Minuten.*

Eine zweite Zacke beobachteten wir nicht.

Das *Maximum des Anstieges* betrug 0,030% nach 10 Minuten bei 9½-stündigem Fasten. Das *Minimum* war 0,027% nach 5 Minuten bei 24-stündigem Fasten. Die *Dauer* war immer 80 Minuten. Die *Fastenzeit* war 9½—24 Stunden.

*2. „Hungerwerte“.*

Im *Durchschnitt* betrug bei einem „Nüchternwert“ von *0,058%* nach 20stündigem Fasten bei einer Belastung mit *0,3 g Dextrose* pro Kilogramm Körpergewicht der Anstieg *0,042%* nach *11 Minuten.* Die Dauer betrug *85 Minuten.*

Ein einziges Mal beobachteten wir eine *zweite Zacke* von 0,050% nach 20 Minuten.

Das *Maximum des Anstieges* war 0,054% nach 10 Minuten, das *Minimum* 0,029% nach 10 Minuten. Die *kleinste Dauer* 70 Minuten mit einem Anstieg von 0,044% nach 16 Minuten, die *längste* 120 Minuten bei einem Anstieg von 0,054% nach 10 Minuten. Die *Fastenzeit* betrug 9 bis 27 Stunden.

Die Kurven zeigen, daß in kleinen Mengen *parahepatisch zugeführte Dextrose* in kürzester Zeit resorbiert wird. Der Zucker wird nicht durch die Nieren ausgeschieden und ruft eine ähnliche glykämische Reaktion hervor wie der per os zugeführte Zucker, mit dem Unterschied, daß der *Anstieg viel rascher* erfolgt. Die Höhe und der *Abfall* weisen *keine* wesentlichen *Differenzen* auf.

Die Glykämie nach Injektion von Zucker ins subkutane Gewebe gibt uns in zuverlässiger Weise Auskunft über den Kohlehydrathaushalt des Organismus; der gesamte *Magen-Darm-Kanal* ist *ausgeschaltet.* Sie läßt sich in gleicher Art verwenden wie die alimentäre glykämische Reaktion nach oraler Zufuhr von Zucker in kleinen Dosen. Leider sind in der Litera-

[1]) Arch. f. experiment. Pathol. u. Therapie. *93*, S. 208, 1922.

tur unseres Wissens keine Vergleichswerte niedergelegt. Der Organismus antwortet bei einer *4fach kleineren Dosis* mit einer Erhöhung des Blutzuckers auf subkutane Zufuhr. Wir bezeichnen die subkutane Injektion von Dextrose als die Methode der Wahl zur Prüfung der glykämischen Reaktion.

Die glykämische Reaktion bei „Hungerwerten" ist nach subkutaner Injektion einer bestimmten Dosis Dextrose größer als bei „Nüchternwerten". Beim Betrachten einzelner Kurven sehen wir den Einfluß der Kost und des Ernährungszustandes. *Die glykämische Reaktion bei subkutaner Zufuhr ist eine Funktion des Fastens und des Ernährungszustandes:* **je tiefer der Blutzucker gefallen ist infolge Hungerns, schlechten Ernährungszustandes oder geringen Kohlehydratgehaltes der Kost, desto höher steigt die Belastungskurve, und desto länger dauert sie.**

## *Das Kleinkind.*

Bei Kleinkindern sind unsere Untersuchungen nicht so zahlreich (zirka 10 Fälle, 25 Fastenwerte). Die Mittelwerte sind daher als weniger exakte anzusehen.

*„Nüchternwerte"* fanden wir noch nach 32 Stunden Fasten (**„Nüchternwert" im Mittel 0,088 ‰**, höchster Wert 0,090 %).

Wir trafen erst bei *längerem Fasten „Hungerwerte"* (22 Stunden). Nach 24 Stunden Hungern war der mittlere Blutzuckerwert 0,064% (kleinster Wert 0,053 %).

*Die „Nüchternwerte"* liegen bei Kleinkindern etwas *höher* als bei Säuglingen. Der Satz bestätigt sich: *der Blutzucker ist eine Funktion des Alters:* **je älter das Individuum, desto höher der Blutzuckerspiegel.**

*Der „Nüchternwert"* hält sich *längere* Zeit in der Höhe; *„Hungerwerte"* liegen *weniger tief* bei Kleinkindern als bei Säuglingen.

*Belastungsproben* liegen nur per os vor. Bei Zufuhr von **0,7—1,0 g Dextrose** pro Kilogramm Körpergewicht erreichten wir *gleich* hohe und gleich lange Kurven wie *beim Säugling* mit einer Belastung von *1,3—2,0 g* Dextrose.

Bei Zufuhr von 1,7—2,3 g waren die Kurven *höher und länger.* Oft beobachteten wir eine zweite Zacke.

Der Satz besteht zu Recht: *Die glykämische Reaktion ist eine Funktion des Alters:* **je jünger das Individuum, desto geringer der Anstieg und desto kürzer die Dauer der Kurvenverlaufes bei gleicher Belastung.**

## *Alimentäre Glykämie nach oraler Zufuhr.*

*1. „Nüchternwerte".*

Der *Anstieg* betrug 0,027—0,039% bei einer Belastung von 0,7—1,0 g

Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht nach 15—60 Minuten, *die Dauer* 60—120 Minuten.

2. *„Hungerwerte“.*

Der *Anstieg* betrug bei einer Belastung von 0,7—1,0 g Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht 0,024—0,039 % nach 15—60 Minuten, die *Dauer* 120—180 Minuten.

Wir erwähnen noch einige **interessante Verlaufsformen** der Kurven bei *gesunden* und *kranken* Säuglingen.

Die *Belastungskurven* verlaufen *individuell spezifisch*; werden sie wiederholt, so werden alle Zacken und Formen treu nachgebildet. Ob die Belastung bei einem „Nüchternwert“ oder einem „Hungerwert“ nach kürzerem oder längerem Fasten beginnt, ist irrelevant. Die Ausschläge sind etwas höher nach größerer Karenzzeit.

Bei *akuten Dyspepsien* zeigt sich im Stadium der therapeutischen knappen Ernährung mit entrahmter Milch ohne oder mit geringem Zusatz von Kohlehydraten ein *langsamerer Anstieg*, eine *höhere Zacke*, ein *protrahierterer Verlauf*, als einige Tage später bei voller Nahrung und guten Stühlen, trotzdem der „Nüchternwert“ im dyspeptischen Zustande und in der Gesundheit der gleiche war. Über identische Verlaufsformen verfügen wir bei „Hungerwerten“.

Bei mit *reichlich Kohlehydrate* ernährten Kindern ist der rasche Anstieg mit *schnellem Ablaufe* charakteristisch. Die Gewöhnung an Zuckerzufuhr bewältigt auch bei großem Angebot die Aufgabe rasch; anscheinend verfügt der Körper über reichliche Fermente für den Zuckerstoffwechsel.

Bei *eiweiß*- und fettreicher Kost mit relativ wenig Kohlehydratgehalt (Eiweißmilch, Eiweißrahmmilch) ist der Kurvenverlauf viel imposanter als bei zuckerreicher Kost: ein *hohes Ansteigen* und ein *langsames Abfallen*, die Toleranz für Kohlehydrate wird durch eiweißreiche Kost geschwächt.

*Frühgeburten* weisen eine kleine, *wenig ausgiebige* Kurve auf. Sie besitzen anscheinend genügend Regulationsvorgänge, die Zuckerzufuhr rasch zu bewältigen. Bei *Hypoplasten* ist der Verlauf *maximal*; der Körper verfügt über wenig Assimilationsmechanismen.

Vergleichen wir Belastungsproben mit Dextrose nach *subkutaner* Injektion und nach *Verfütterung*, so sehen wir abgesehen von der verschiedenen Schnelligkeit des Anstieges einen individuell spezifischen Verlauf; beide Kurven sind einander *ähnlich*.

## Resultate.

*1. „Nüchternwerte".*

Bei *Säuglingen* steht der Blutzuckerspiegel 4—6 Stunden nach der letzten Mahlzeit auf *0,076* % („Nüchternwert"). (Maximum 0,089 %, Minimum 0,071 %.)

Beim *Kleinkinde* ist der „Nüchternwert" *0,083* % (Maximum 0,090 %). Viele Blutzuckerwerte in der Literatur sind durch alimentäre Faktoren erhöht.

Beim erwachsenen *Jugendlichen* beträgt der Blutzucker *0,095* %, *im Alter 0,108* %.

*Der Blutzuckerspiegel ist eine Funktion des Lebensalters:* **je älter das Individuum, desto höher der Blutzuckerspiegel.**

*2. Hungerversuche.*

*„Nüchternwerte"* gehen beim Säugling während des *Fastens* in *„Hungerwerte"* über („Nüchternwerte": 0,070 %—0,090 % „Hungerwerte": unter 0,070 %).

*Der Blutzuckerspiegel ist eine Funktion des Hungerns:* **je länger der Säugling fastet, desto tiefer sinkt der Blutzuckerspiegel.**

Der „Durchschnittsnüchternwert" von *0,076* % sinkt nach 28 Stunden Hungern auf *0,062* %.

Der *kleinste* beobachtete Wert betrug nach 28 Stunden Fasten beim gesunden Säugling 0,046 %, beim ernährungsgestörten Säugling 0,030 %.

*Die Geschwindigkeit des Fallens des Blutzuckerspiegels ist eine Funktion des Ernährungszustandes:* **je schlechter der Ernährungszustand, desto rascher fällt der Blutzuckerspiegel während des Fastens.**

Nach 28 Stunden Hungern betrug der höchste Wert 0,081 %, der kleinste 0,046 %.

*3. Die alimentäre glykämische Reaktion.*

*Die alimentäre Glykämie ist eine Funktion der Belastung:* **je mehr Kohlehydrate verfüttert werden, desto höher und länger der Verlauf der Belastungskurve.**

*Die glykämische Reaktion ist eine Funktion des Alters:* **Bei gleichgroßer Belastung mit Dextrose steigt die Blutzuckerkurve höher an und dauert länger, je älter das Individuum.**

*Die kleinste Menge Dextrose,* die eine deutliche alimentäre glykämische Kurve erzeugt, betrug beim *Säugling 1,3 g* Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht, beim *Kleinkind 0,7 g,* beim *Erwachsenen 0,3 g.*

Beim Säugling war bei unseren Versuchen das Maximum des Anstieges 0,098 %, das Minimum 0,024 %.

Der junge Organismus ist für Zucker assimilationsfähiger als der alte.

*Die glykämische Reaktion ist eine Funktion des Kohlehydratgleichgewichts des Organismus:* **je länger die Fastenzeit, je schlechter der Ernährungszustand, je kleiner der Kohlehydratgehalt der Kost, um so ausgiebiger die Kurve, um so höher der Anstieg und um so länger der Verlauf.**

*4. Die glykämische Reaktion nach subkutanen Injektionen.*

Der Magen-Darm-Kanal mit seinen Imponderabilien wird ausgeschaltet. *0,3 g Dextrose subkutan* rufen beim Säugling eine *gleich* starke glykämische Reaktion hervor wie die *Verfütterung von 1,3 g* Dextrose pro Kilogramm Körpergewicht.

Die subkutane Injektion von Dextrose ist die Methode der Wahl zur Prüfung der glykämischen Reaktion.

*Die glykämische Reaktion nach subkutanen Injektionen von Dextrose ist eine Funktion des Hungerns und des Ernährungszustandes:* **je tiefer der Blutzuckerspiegel gefallen ist infolge Hungerns, geringen Kohlehydratgehaltes der Kost oder schlechten Ernährungszustandes, desto höher steigt die Belastungskurve, und desto länger dauert sie.**

Beim Säugling stieg der Blutzuckergehalt im Maximum bei „Nüchternwerten" 0,030%, bei „Hungerwerten" 0,054%.

---

N.B. Aus äußeren Gründen mußten wir auf eine genaue Darstellung unseres Zahlenmaterials in Kurven und Tabellen verzichten.

*Nachtrag bei der Korrektur:* In Bestätigung unserer Ergebnisse fanden wir bei **Kindern** einen Blutzuckergehalt im Durchschnitt von **0,088** % (ca. 35 Fälle).

Bei Kindern zwischen **8** und **7** *Jahren* betrug der Blutzucker im Durchschnitt **0,085**% (Maximum 0,107%, Minimum 0,074%).

Bei Kindern zwischen **10** und **14** *Jahren* betrug der Blutzucker im Durchschnitt **0,091**% (Maximum 0,102%, Minimum 0,078%). Diese Werte bestätigen den Satz: Der *Blutzuckerspiegel steigt mit dem Lebensalter an.*

XXII.

# Über das Verhalten der Stirnfontanelle im ersten Lebensjahr.

Von

Dr. PETER RYHINER (Basel).

Die Literaturangaben über das Verhalten der Stirnfontanelle im ersten Lebensjahr und über den Vorgang ihres Verschlusses sind sehr spärlich und widersprechen sich in auffallender Weise.

*Elsässer*, der, in seiner klassischen Arbeit über den weichen Hinterkopf, als erster Messungen der Fontanelle in den verschiedenen Monaten ausführte, kam zu dem Schluß, daß bis zum 9. Monat eine langsame Vergrößerung stattfinde und erst hernach das regelmäßige Kleinerwerden beginne. *Friedleben* und *Rhode* fanden nach ihm ähnliche Resultate.

Diesen Befunden widersprach *Kassowitz*, der bei seinen Messungen beim normalen Kind von Geburt an eine stetige Verkleinerung fand und die bei vielen Säuglingen festgestellte Vergrößerung in den ersten Monaten als Symptom von Rachitis deutete. Spätere Untersucher, wie *Hochsinger*, *Nikiforoff* unter *Gundobin* sowie *Michael Cohn*, bestätigen zwar die *Kassowitz*schen Angaben; alle Arbeiten weisen aber den Mangel auf, daß sie nur auf vereinzelten regelmäßigen Messungen am selben Kinde, meistens auf Durchschnittsresultaten einer größeren Anzahl von Kindern im gleichen Altersmonat basieren. Bei der großen individuellen Verschiedenheit der normalen Fontanellengröße kann das zu einem erheblichen Fehlresultat führen. Außerdem sind die Messungen teilweise mit Methoden gewonnen, deren Genauigkeit angezweifelt werden kann.

Völlig abgeklärt ist die Frage in der Literatur demnach nicht; so findet sich in den neueren pädiatrischen Lehrbüchern, die das Thema erwähnen (*Kassowitz*, *Czerny-Keller*, *Feer*, *Birk*), die *Kassowitz*sche Ansicht aufgeführt, während von berufener anatomischer Seite (*Bardeleben*, Eulenburgs Realenzyklopädie 1913) die alte *Elsässer*sche Angabe gelehrt wird. Ich

bin daher meinem verehrten früheren Chef Herrn Prof. *Feer* für die Anregung, Fontanellenmessungen an größeren Serien von Säuglingen systematisch durchzuführen, sehr dankbar.

Die Technik der Messung geschah nach der in der *Feer*-schen Diagnostik genauer beschriebenen Methode, die wohl allen Anspruch auf Genauigkeit erheben darf. Hierbei werden die beiden diagonalen Durchmesser bestimmt, und zwar so, daß der Untersucher seine beiden Daumennägel senkrecht auf die Mitte des freien Randes der einander schräg gegenüberliegenden, die Fontanelle begrenzenden Knochen legt, während eine Hilfsperson mit dem Fontanellenzirkel (ungefähr einem verkleinerten Beckenzirkel entsprechend) den Abstand der Daumennägel bestimmt.

Bei einiger Übung sind mit der Methode Meßfehler über 1 bis höchstens 2 mm zu vermeiden. Mit der erstmaligen Messung nach der Geburt muß bis zum Verschwinden der Kopfgeschwulst zugewartet werden, da deren Vorhandensein die Messung eventuell ungenau macht. Von einer Flächenberechnung, die bei der ungleichmäßigen Form der Fontanelle doch keine exakten Werte ergibt, wurde abgesehen; wir geben in der nachfolgenden Tabelle einfach die diagonalen Durchmesser in Millimetern an, und zwar bezieht sich die erste Zahl jeweils auf die Distanz vom linken Frontale zum rechten Parietale, die zweite vom rechten Frontale zum linken Parietale.

Die Messungen wurden anfänglich an zirka 150 Kindern ausgeführt, die zuerst monatlich, später aus äußeren Gründen (Zeitmangel während der Grippeepidemie) noch zirka zweimonatlich gemessen wurden. Ungefähr 50 anfänglich mitgemessene Kinder wurden nach Auftreten von Rachitis ausgeschaltet, so daß die Endresultate auf 100 Kindern beruhen, von denen 43 normale, 57 rachitische waren (im Gesamtmaterial 28 % normale).

Infolge der individuell stark verschiedenen Größe der Fontanelle, sowie auch wegen ihrer sehr ungleich raschen Verkleinerung beim einzelnen Kind, schien uns eine Durchschnittsberechnung kein genaues Bild abzugeben, und wir zogen daher vor, auf der Tabelle verschiedene Typen, die sich bei den Messungen mehrfach ergaben, in je einem Fall aufzuführen.

*Resultate beim normalen Kind:* Die Art der Involution ist keine ganz gleichartige; in einer Anzahl von Fällen findet sich eine ziemlich gleichmäßige Verkleinerung das ganze erste Jahr hindurch; bei anderen, namentlich bei Kindern mit größerer

Beispiele von Fontanellenmaßen in Millimetern.

| | Normale | | | | | Übergang | | Rachitische | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | leichte | | | mittelschwere | | | schwere | | | |
| Name | P. R. | B. M. | J. G. | M. H. | M. S. | B. H. | H. K. | B. B. | C. P. | S. G. | V. W. | R. P. | W. H. | M. B. | R. M. | K. N. | Name |
| Journal-Nr. | 132 | 9 | 4 | 16 | 29 | 64 | 104 | 2 | 108 | 47 | 85 | 48 | 77 | 25 | 107 | 128 | Journal-Nr. |
| Geburt | 18:20 | 22:18 | 23:18 | 28:24 | 30:26 | 27:30 | 40:33 | 18:19 | 21:18 | 14:13 | 27:32 | 31:36 | 24:26 | 35:38 | 26:25 | 41:38 | Geburt |
| 1 Monat | 18:19 | 21:18 | 21:18 | 26:23 | 25:23 | 23:24 | 36:28 | 18:21 | 18:17 | 16:14 | 27:28 | 27:30 | 28:26 | 34:36 | 27:27 | 35:31 | 1 Monat |
| 2 Monate | 17:17 | 18:16 | 17:17 | 23:21 | 20:21 | 22:19 | 30:29 | 17:18 | 18:16 | 17:15 | 23:25 | 25:27 | 24:26 | 34:36 | 22:22 | 33:25 | 2 Monate |
| 3 „ | 15:15 | 16:14 | 16:15 | 19:20 | 19:18 | 21:19 | 30:27 | 18:19 | 18:16 | 15:15 | 23:26 | 22:24 | 22:23 | 35:37 | 24:24 | 30:26 | 3 „ |
| 4 „ | 14:13 | 13:14 | 14:16 | 18:16 | 18:16 | 21:19 | 29:27 | 17:16 | 15:14 | 14:13 | 23:26 | 24:23 | 21:22 | 34:36 | 23:24 | 36:29 | 4 „ |
| 5 „ | 13:13 | | 12:13 | 17:16 | 16:14 | 21:19 | 29:28 | 17:17 | | | 23:27 | 23:24 | | 39:39 | 24:25 | | 5 „ |
| 6 „ | 11:11 | 11:12 | 9:11 | | | | 26:28 | 16:16 | 13:12 | | | 20:22 | 24:25 | 40:37 | | 42:35 | 6 „ |
| 7 „ | 9:7 | | | 14:14 | 11:11 | | 26:27 | 15:16 | | 9:9 | 23:27 | 19:22 | | | 19:20 | 47:40 | 7 „ |
| 8 „ | 8:6 | 8:10 | 8:9 | | | 19:19 | 26:26 | | 11:10 | | 22:26 | 19:22 | 23:23 | 41:40 | 23:20 | | 8 „ |
| 9 „ | | 7:8 | 7:8 | 11:12 | 9:10 | 19:19 | 24:22 | 13:16 | | 6:10 | 21:26 | 20:23 | 19:19 | | 20:20 | 45:40 | 9 „ |
| 10 „ | | 6:6 | 6:7 | 10:11 | 7:8 | | 21:17 | 12:14 | 9:8 | 6:7 | | | | 39:40 | | 45:40 | 10 „ |
| 11 „ | zu | | | 9:8 | | 18:19 | 19:16 | 12:13 | | | 20:25 | 24:27 | 17:16 | | 20:20 | | 11 „ |
| 12 „ | | zu | | | | | | | | | | | | | | | 12 „ |

Fontanelle, geht die hauptsächlichste Verkleinerung im ersten Quartal vor sich. Schließlich tritt in der Mehrzahl der Fälle eine raschere Verkleinerung noch einmal gegen den Zeitpunkt des vollständigen Verschlusses hin auf.

Regelmäßig aber findet sich bei jedem normalen Kind eine von Geburt an fortschreitende, monatlich feststellbare Verkleinerung der Fontanelle. Jedes Größerwerden, vielleicht sogar jeder Stillstand deutet auf pathologische Verhältnisse hin.

Die Tendenz zum Kleinerwerden der Fontanelle scheint eine außerordentlich große zu sein; so zeigte sich bei zwei Fällen von Pylorusstenose, die untersucht wurden, daß weder Körperlänge noch Kopfumfang der stark heruntergekommenen Kinder zugenommen hatte, während eine Verkleinerung der Fontanelle im gleichen Zeitraum stattfand. Auch während schwerer Ernährungsstörungen wurde Ähnliches beobachtet, wobei allerdings die eventuell durch Austrocknung mitbedingte Verkleinerung in Betracht zu ziehen ist.

*Übergangsfälle:* In einer zweiten Gruppe sind Fälle untergebracht, die zwar zu keiner Zeit rachitische Erscheinungen zeigten, weder Kraniotabes noch Rosenkranz, noch irgendein anderes Symptom englischer Krankheit, bei denen aber die Verkleinerung der Fontanelle außerordentlich langsam vor sich ging. Es war nun sehr auffällig, daß gerade diese Fälle eine besonders späte Dentition aufwiesen (11.—12. Monat I. Zahndurchbruch) und mit den statischen Funktionen, Kopfheben, Sitzen, Stehen und Gehen, gegenüber Gleichaltrigen zurück waren. Wir glauben daher nicht fehl zu gehen, wenn wir schon dieses Verhalten der Fontanelle nicht mehr als vollständig normal, sondern als Ausdruck einer leichtesten Form von Rachitis ansehen. Auch *Michael Cohn* spricht in seiner Arbeit von Fällen, bei denen sich die Rachitis nur an den Fontanellenrändern manifestiert.

*Resultate beim rachitischen Kind:* Absolut unregelmäßig geht die Verkleinerung der Fontanelle vor sich in Fällen, in denen ausgesprochene rachitische Erscheinungen vorhanden sind, und zwar geht diese Unregelmäßigkeit meist der Schwere der Rachitis ungefähr parallel.

1. In den *leichten* Fällen, in denen es nur zur Ausbildung einer Kraniotabes kommt, sind meist auch nur geringes anfängliches Stehenbleiben oder auch minimale Vergrößerung der Fontanelle zu konstatieren. Später folgt ungefähr normale Ver-

kleinerung, so daß der vollständige Verschluß meist im fünfzehnten Monat erreicht ist.

2. In den *mittelschweren* Fällen mit Kraniotabes, Rosenkranz, Zwiewuchs und dem ausgesprochenen Symptomenkomplex der Rachitis ist das Kleinerwerden, solange der krankhafte Prozeß besteht, meist wesentlich verzögert, und es kommt nicht nur im Anfang, sondern auch in den späteren Quartalen zu gelegentlicher Vergrößerung. Ebenso tritt auch bei Rachitis, die sich erst gegen Ende des ersten Lebensjahres manifestiert, leicht noch eine Vergrößerung der Fontanelle auf.

3. In den *schweren* Fällen kann endlich eine fast stetige Vergrößerung stattfinden, die ungefähr, wie es *Elsässer* angibt, um den 7.—9. Monat ihren Höhepunkt erreicht und ganz außergewöhnliche Maße ergeben kann.

Es scheint relativ häufig zu sein, daß Kinder, die später schwere rachitische Erscheinungen zeigen, schon mit auffallend großer Fontanelle geboren werden. Immerhin trifft es bei meinen Messungen nicht auf alle Fälle zu, wie bei *Michael Cohn*. Es ist aber vielfach auffallend, namentlich bei Frühgeburten, daß die Vergrößerung der Fontanelle, die wir als ein rachitisches Symptom auffassen, schon im ersten Monat in Erscheinung tritt. Diese Tatsache würde im Einklang stehen mit einigen neueren Arbeiten (*Yllpö, Dunham*), die das Auftreten der ersten rachitischen Erscheinungen bei Frühgeburten, entgegen der gegenwärtig geltenden Lehre, schon in den ersten Lebenswochen feststellen.

Die *Kassowitz*sche Angabe, daß im Frühjahr geborene Kinder eine größere Fontanelle als im Herbst geborene haben, stimmt in vielen Fällen mit meinen Messungen überein. Die Fontanellengröße ist aber individuell so stark verschieden, daß sich kaum ein Gesetz aus den Messungen machen läßt. Die größten Fontanellenmaße, die ich konstatierte, stammten jedenfalls von Frühjahrskindern, und diese Kinder wurden später meist rachitisch.

Außer durch Rachitis kann eine Vergrößerung der Fontanelle in seltenen Fällen natürlich auch durch intrakranielle Veränderungen, Hydrozephalus, Meningitis, Tumor usw. bedingt sein. So befand sich unter den regelmäßig gemessenen Kindern ein Fall, der im 7. Monat einer Tbc meningitis erlag, bei dem sich bereits eine leichte Vergrößerung der Fontanelle konstatieren ließ, als erst unbestimmte Prodromalsymptome



der Erkrankung (Temperaturen, verdrießliche Stimmung) vorhanden waren.

Besonders wichtig scheint mir das Resultat, daß beim Auftreten von Rachitis die Verkleinerung der Fontanelle schon sehr frühzeitig sich verzögert oder gar Vergrößerung eintritt; oft läßt das Verhalten der Fontanelle schon geraume Zeit vor Auftreten von Kraniotabes auf herannahende Rachitis schließen. Bei der Wichtigkeit, die einer möglichst frühzeitigen Therapie für die Ausheilung der Rachitis zugeschrieben wird, dürfte sich daher eine systematische Messung der Fontanelle empfehlen.

## *Literaturverzeichnis.*

*Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung. — — *Cohn, Michael*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. XXXVIII. 1894. — *Dunham*, Amer. journ. of dis. of childr. Vol. 26. 1923. — *Elsässer*, Der weiche Hinterkopf. 1843. — *Feer*, Diagnostik. — *Friedleben*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. III. 1860. — *Filatow*, Kinderkrankheiten. — *Gundobin*, Besonderheiten des Kindesalters. — *Hochsinger*, Studien über die klin. Verhältnisse der Stirnfontanelle. — *Kassowitz*, Tageblatt d. Straßb. Naturforscherversammlung. 1885. 2. klin. Med. 1884. Wien. med. Blätter. 1885. — *Rhode*, Diss. Halle 1885. — *Yllpö*, Acta soc. medic. fennicae „duodecim". Tom 3. fasc. 5.

XXIII.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Berlin.)

# Zur Symptomatologie der Kreislaufsinsuffizienz beim Kinde.

Von

Dr. ER. SCHIFF,
Privatdozent.

Insuffizienzerscheinungen des Zirkulationssystems bei Kindern mit erworbenen Herzfehlern können sich klinisch in verschiedenen Symptomen äußern. Eine Analyse der Krankheitserscheinungen ist notwendig. Sie kann sowohl bei der Diagnosen- und Prognosenstellung wie auch für die Therapie manche Fingerzeige geben.

Daß Endokarditiden beim Kinde, z. B. nach einem Rheumatismus, ganz schleichend verlaufen können, ist bekannt. In diesen Fällen stört die Herzerkrankung das subjektive Befinden des Kindes nicht, und der Arzt entdeckt das Vitium nur zufällig. Wir wollen uns mit diesen Fällen nicht beschäftigen, sondern unser Augenmerk auf diejenigen Fälle lenken, bei welchen es zu Erscheinungen von Kreislaufsinsuffizienz kommt.

Beobachtet man herzkranke Kinder, so zeigt sich, daß die Kreislaufsinsuffizienz unter zwei gänzlich verschiedenen Symptomenkomplexen in Erscheinung treten kann. Bei dem einen beherrschen Stauungserscheinungen — Zyanose und Hydrops — das Symptomenbild. Sie fehlen bei dem zweiten Typus. Bei diesem sind hochgradige Blässe — sie ist nicht zu verwechseln mit der kachektischen Hautfarbe bei manchen schweren chronischen Vitien — und eine ungewöhnliche, meist mit Nasenflügelatmen einhergehende Atemnot die führenden Symptome. Gemeinsam ist beiden Typen die eingeschränkte Arbeitsfähigkeit durch die insuffiziente Blutversorgung. Man kann kurz die beiden Formen von Kreislaufsinsuffizienz als den *Stauungs-* bzw. den *Kollapstypus* bezeichnen. Beim Kollapstypus ist die Herzaktion beschleunigt. Der Puls ist weich und leicht unterdrückbar. Stets finden wir den Bluttdruck erniedrigt. Beim Stauungstypus ist kein konstantes Verhalten zu verzeichnen. Der Puls braucht nicht wesentlich beschleunigt zu sein; der Blutdruck kann normal, erniedrigt oder aber auch gesteigert sein.

Die klinische Beobachtung ergibt, daß es sich bei den Kreislaufsstörungen, die unter dem Bilde des Kollapses verlaufen, in der Regel um akute Erkrankungen handelt. *Die anatomische Lokalisation ist hierbei nicht von Bedeutung.* Gleichgültig, ob Endo-, Myo- oder Perikard vorwiegend von der Erkrankung befallen ist, beherrschen beim akuten Einsetzen extreme Blässe und Dyspnöe das Krankheitsbild. Dies ist unter Umständen auch dann zu beobachten, wenn bei einem kompensierten Vitium eine neue Erkrankung des Herzens, z. B. eine akute exsudative Perikarditis, auftritt. In vielen Fällen gehen diese akuten Erscheinungen zurück, der Kreislauf bessert sich, die Zirkulationsstörung wird kompensiert. Wenn nun jetzt aus irgendeinem Grunde eine Dekompensation eintritt, so sehen wir die Kinder zyanotisch werden, und es kommt zur Entwicklung von Ödemen. Das klinische Bild der Kreislaufstörung entspricht jetzt dem Stauungstypus.

Wodurch werden nun diese Divergenzen in der Symptomatologie der Kreislaufsinsuffizienz hervorgerufen? Wir wollen uns zunächst mit dem Kollapstypus beschäftigen. Daß große Blässe im Beginn einer Endokarditis oft vorkommt, ist bereits *Jürgensen* aufgefallen. Er betont sogar, daß die Blässe häufig auch in solchen Fällen zu sehen ist, in welchen Zeichen einer schweren Infektion fehlen. Allein warum das so ist, ist wenig verständlich. *Pribram* (zitiert nach Jürgensen), der dieselbe Beobachtung machte, dachte an die Möglichkeit einer Anämie. Doch sagt er selbst, „daß trotz langer anhaltender Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute die Zahl der roten Blutkörperchen und die Menge des Hämoglobins nicht so gesunken sind, wie dies zu erwarten gewesen wäre". Tatsächlich besteht in der Mehrzahl der Fälle keine Anämie. So muß also die Ursache der Blässe in einer abnormen Blutverteilung gesucht werden. Das pathologische Geschehen in diesem Falle ist mit der größten Wahrscheinlichkeit dann in den Gefäßen zu suchen. Bereits *Naunyn* hatte den Satz ausgesprochen, daß nicht eine jede Kreislaufsstörung auf einer Herzschwäche beruht. *Romberg* und seine Mitarbeiter haben festgestellt, daß bei manchen infektiösen Erkrankungen, wenn es zu einer Kreislaufsstörung kommt, die Insuffizienzerscheinungen nicht durch die Schädigung des Herzens, sondern durch die der Gefäße hervorgerufen werden. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß bei künstlicher Infektion, z. B. mit Pneumokokken, der Vasomotorenapparat seine Reizbarkeit verliert. Der Umstand, daß bei diesen Tieren durch Bariumchlorid noch eine Blutdrucksteigerung zu erzielen war, wies darauf hin, daß die

Störung nicht in der Peripherie, sondern im Vasomotorenzentrum lokalisiert sein mußte. Daß arterielle Anämie zu schweren Zirkulationsstörungen Anlaß geben kann, wurde von *Wenckebach* betont. Die histologischen Untersuchungen von *Wiesel* und *Wiesner* ergaben, daß bei einer ganzen Reihe von infektiösen Erkrankungen in der Muskularis der Arterien pathologische Vorgänge sich abspielen können. *Krehl* vertritt den Standpunkt, daß die Kreislaufsstörungen bei Infektionskrankheiten durch Lähmung des Vasomotorenzentrums hervorgerufen werden, nachdem bereits lokale Gefäßschädigungen vorangegangen sind. Auch *Ortner* hält die Gefäßschädigung für die primäre. Ich möchte in diesem Zusammenhange noch auf die postdiphtherische Kreislaufsstörung hinweisen. Bei dieser sehen wir beim Kinde ebenfalls u. a. eine extreme Blässe auftreten. Daß mit der Myokarditis allein diese Kreislaufsstörung nicht erklärt werden kann, wurde in letzter Zeit von *U. Friedemann* betont. Er denkt an eine Erschlaffung des Herzgefäßsystems, an eine Abnahme des normalen Tonuszustandes.

Wie liegen nun die Verhältnisse in den Fällen, die wir als Kollapstypus bezeichnet haben. Die Frage, ob nicht eine Myokarditis hierbei eine Rolle spielt, muß berücksichtigt werden. Wird doch in verschiedenen Lehrbüchern die Angabe gemacht, daß Kreislaufsstörungen im Beginne einer Endokarditis nur dann auftreten, wenn zugleich eine Schädigung auch der Herzmuskulatur vorliegt. Ohne auf die Frage der Pankarditis einzugehen, muß aber gesagt werden, daß man mit der Diagnose Myokarditis nicht vorsichtig genug sein kann. Dies wurde bereits von *Wenckebach* betont. *Rothberger* sagt: „In der großen Mehrzahl der Fälle findet man anatomisch keine Veränderungen, welche die Herzschwäche hinreichend erklären könnten.“ Auch *Leschke* schreibt in seiner kürzlich erschienenen Monographie, daß man bei den verschiedensten infektiösen Erkrankungen während oder nach der Krankheit Kreislaufsstörungen beobachten kann, die an eine Myokarditis denken lassen. Wenn aber solche Fälle zur Sektion gelangen, so fehlt das histologische Korrelat der klinischen Erscheinungen. Die angeführten Momente wie auch das klinische Bild sprechen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit dafür, daß bei der von uns als Kollapstypus bezeichneten Kreislaufsinsuffizienz die Erkrankung des Herzens nicht die alleinige Ursache der Zirkulationsstörung sein kann. Die primäre Kreislaufsinsuffizienz, die unter dem Bilde des Kollapses klinisch in Erscheinung tritt, ist mit der größten Wahrscheinlichkeit auf eine infektiöse Schädigung des Gefäßsystems zurückzuführen. Ob diese Schädigung das Vaso-

motorenzentrum trifft, oder ob sie peripher angreift und die Kapillaren schädigt, ist am Krankenbett nicht zu entscheiden.

Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn eine zunehmende Kreislaufsschwäche bei einem bereits kompensierten Vitium auftritt. Wir sagten schon, daß in diesen Fällen häuptsächlich Zyanose und hydropische Erscheinungen das Krankheitsbild beherrschen. Wir haben es bei dieser Form von Kreislaufsinsuffizienz mit Stauungserscheinungen zu tun, die bekanntlich durch eine fortschreitende Abnahme der Herzkraft hervorgerufen werden. Das mehr oder weniger starke Hervortreten einzelner Symptome ist hierbei im wesentlichen davon abhängig, in welchem Herzabschnitt die Insuffizienz sich stärker geltend macht. In diesen Fällen ist das Herz meist stark erweitert. Die Erweiterung beruht auf einer Stauungsdilatation. Das frühzeitige Auftreten von Zyanose, Ödem und Leberschwellung weist darauf hin, daß die Kreislaufsstörung meist durch ein Versagen des rechten Ventrikels eingeleitet wird. Daß für den Typus der Stauungserscheinungen auch die zeitlichen Bedingungen der Dekompensation von Bedeutung sein können, wurde von *Alb. Fraenkel* gezeigt.

Kurz zusammenfassend ist also zu sagen, daß die klinischen Zeichen der Kreislaufsinsuffizienz, die wir bei einer akuten Herzerkrankung auftreten sehen, hauptsächlich auf eine Schädigung des Gefäßsystems zurückzuführen sind. Demgegenüber werden die Insuffizienzerscheinungen bei der Dekompensation eines bereits kompensierten Vitiums durch die Herzschwäche bedingt.

Die Auseinanderhaltung dieser Symptome ermöglicht es uns, schon auf den ersten Blick mit der größten Wahrscheinlichkeit zu sagen, ob wir es mit einer akuten oder chronischen Herzerkrankung zu tun haben. Daß diese Feststellung unter Umständen sowohl prognostisch wie auch therapeutisch nicht belanglos ist, liegt auf der Hand.

## *Literaturverzeichnis.*

*Feer*, Lehrb. d. Kinderkrankheiten. 3. Aufl. S. 368. — *Fraenkel*, Münch. med. Wschr. 1912. 289. — *Friedemann*, D. med. Wschr. 1920. 1134. — *R. Gottlieb*, Med. Kl. 1905. 616. — *Herz*, D. med. Wschr. 1900. 128. — *Hochsinger*, In Pfaundler-Schloßmann. Bd. II. 1. 408. — *Henoch*, Lehrb. 1903. 453. — *Jürgensen*, In Nothnagels Spez. Pathol. S. 155. — *Krehl*, Pathol. Physiol. 1914. 67. — *Leschke*, In Kraus-Brugsch. Spez. Pathol. 1923. Lieferung 366. S. 580. — *Matthes*, Lehrb. d. Differentialdiagnostik. 1921. S. 340. — *Naunyn*. Schmiedebergs Archiv. 18. 1884. S. 94. — *Romberg*, Lehrb. d. Herzkrankh. u. Berl. kl. Wschr. 1895. S. 1109. — *Rothberger*, In Lydke-Schlayer pathol. Physiol. S. 358. — *Thannhauser*, Münch. med. Wschr. 1916. 581. — *Wenckebach*, In Volkmanns Sammlungen. 1907. — *J. Wiesel*, Wiener kl. Wschr. 1906. 703. — *R. Wiesner*, Ebenda. S. 706.

XXIV.

# Über meningeale Reaktionen und akute seröse Meningitis im Kindesalter.

Von

Prof. M. STOOSS,
Bern.

Neben der eitrigen und der tuberkulösen Meningitis sowie der epidemischen Zerebrospinalmeningitis kommen, vorzugsweise im Kindesalter, Erkrankungen vor mit den ausgesprochenen klinischen Erscheinungen einer akuten Entzündung der weichen Hirnhäute, die von nichteitrigem Charakter sind und sich durch ihren gutartigen Verlauf auszeichnen.

Seit langem bekannt und besonders von französischen Autoren eingehend studiert sind die meningealen Reaktionen, die sich als Begleiterscheinung der verschiedensten Infektionskrankheiten zeigen.

In den letzten Jahren sind aber auch anscheinend primäre, unter dem Bild einer akuten schweren Meningitis einsetzende Erkrankungen gutartiger Natur beschrieben worden, die meist nach äußerst bedrohlichen Erscheinungen in wenigen Tagen zur Heilung gelangen.

Da in der neueren deutschen pädiatrischen Literatur diese Erkrankungen verhältnismäßig wenig bearbeitet worden sind, so möchte ich sie hier einer kurzen Besprechung unterziehen.

## *1. Meningeale Reaktionen im Verlauf von akuten Infektionskrankheiten.*

*Bouchut* hat wohl als der erste im Jahre 1866 einen Krankheitszustand beschrieben, bei dem die Klinik Anzeichen von Meningitis ergibt, die aber mit Heilung enden. Diese Fälle hat *Dupré* 1894 als „méningisme“ bezeichnet, ein Ausdruck, der allgemein Anklang gefunden hat. Er verstand darunter den Symptomenkomplex, der durch die Mitleidenschaft der meningokortikalen Zonen, unabhängig von jeder bleibenden anatomischen Veränderung, hervorgerufen wird.

Im Jahre 1887 schreibt *Eichhorst* in seinem Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, daß es eine Meningitisform gebe, die in ihrem ganzen Verlauf serös bleibe und nicht in die eitrige Form überzugehen brauche.

1893 beschrieb dann *Quincke* unter dem Namen „Meningitis serosa" eine besondere Form der meningealen Entzündung, bei der der Liquor klar bleiben kann, sowohl bei gutartigen in Heilung übergehenden Fällen als auch in tödlich endenden.

1902 veröffentlichte *Hutinel* eine interessante Studie: Les méningites non suppurées (méningisme, méningites séreuses), und in einer unter seiner Leitung verfaßten Dissertation bringt *Monod* eine ausführliche Darstellung der meningealen Reaktionen beim Kinde.

Von neueren Arbeiten sind folgende zu nennen:

Im Jahre 1912 hat Blühdorn[1]) aus der Goeppertschen Kinderklinik eine Anzahl von Fällen zusammengestellt, die er in das Kapitel der Meningitis serosa einreiht.

Blühdorn stellt die Diagnose Meningitis serosa dann, wenn die Erscheinungen und der ganze Verlauf dem Bilde einer Meningitis entsprechen und insbesondere ein selbständiger Krankheitsverlauf gegenüber einer gleichzeitig bestehenden Grundkrankheit festgestellt werden kann. Er verlangt ferner ein vermehrtes, unter erhöhtem Druck entleertes klar seröses Lumbalpunktat. Neben sekundären beschreibt er auch sichere primäre Fälle.

Aus der v. Pirquetschen Klinik hat *v. Groer*[2]) eine Studie veröffentlicht „Zur Kenntnis des Meningo-Enzephalismus". *v. Groer* akzeptiert den Dupréschen Meningismus; um aber der Tatsache Rechnung zu tragen, daß es sich auch um Reizerscheinungen von seiten der Gehirnrinde handelt, schlägt er die Bezeichnung „Meningo-Enzephalismus" vor. Er versteht darunter „die Gesamtheit der primären meningokortikalen Reizerscheinungen, welche im Verlaufe, namentlich aber zu Beginn einer jeden zur Allgemeinreaktion führenden Infektionskrankheit klinisch nachweisbar sein können, welche mit keinerlei mit den jetzigen Methoden feststellbaren lokalentzündlichen Erscheinungen verbunden zu sein brauchen, und welche eine weitgehende Unabhängigkeit von dem pathologisch-anatomischen Befund aufweisen."

---

[1]) Berliner klinische Wochenschrift 1912.

[2]) *v. Groer*, Zur Kenntnis des Meningoenzephalismus. Ztschr. für Kinderheilkunde. 1919.

*Feer* gebraucht in seiner ausgezeichneten „Diagnostik der Kinderkrankheiten" den Ausdruck „Meningismus" und versteht darunter sekundär sich entwickelnde meningitisartige Allgemeinerscheinungen ohne deutliche Lokalsymptome bei akuten Infekten.

Auch *Matthes*[1]) bezeichnet die meningitischen Erscheinungen bei Infektionskrankheiten als Meningismen, um damit auszudrücken, daß es sich nicht um ausgebildete Meningitiden handelt.

*Schottmüller*[2]) lehnt dagegen die Bezeichnung Meningismus und Pseudomeningitis ab und spricht von Meningitis circircumscripta infectiosa.

*Lange*[3]) wiederum sagt, die „Meningitis serosa" sei diagnostisch überhaupt nicht zu fassen und sei weder eine „Meningitis" noch „serosa".

*Ibrahim*[4]) faßt die Fälle als „Meningitis serosa" zusammen und beschränkt den Ausdruck Meningismus auf den Symptomenkomplex der sogenannten Intoxikation bei Verdauungskranken oder septischen Säuglingen.

*Finkelstein*, der in seinem Lehrbuch der Säuglingskrankheiten eine vortreffliche Darstellung der einzelnen Erscheinungsformen bei Säuglingen gibt, lehnt die Bezeichnung Meningismus ab und verwendet die Bezeichnung „Meningitis serosa". Er sagt: „Man hat früher vielfach mit dem körperlosen Begriff einer Pseudomeningitis oder eines Meningismus gearbeitet. Heute bricht sich dagegen immer mehr die Anschauung Bahn, daß es sich tatsächlich um eine Entzündung der Hirnhaut handelt, aber um eine solche milder Art, die Meningitis serosa."

In der französischen Literatur ist der Dupré sche méningisme neuerdings so ziemlich aufgegeben worden, ebenso auch der Begriff der „méningite séreuse". Die meningealen Erscheinungen bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten werden als „Réactions méningées" aufgeführt, die anscheinend primär unabhängig von jeder charakteristischen Infektion vorkommenden Erkrankungen nach *Widal* als „états méningés" bezeichnet.

---

[1]) Differentialdiagnose der inneren Krankheiten. 1923.

[2]) *Schottmüller*, Leitfaden für die klinisch-bakteriologischen Kulturmethoden. 1923.

[3]) Lumbalpunktion und Liquordiagnostik in *Kraus* und *Brugsch*. 1923.

[4]) *Ibrahim*, Feersches Lehrbuch.

Meningitische Reaktionen können bei fast allen Infekten vorkommen. Am häufigsten finden sie sich im Verlauf von *bronchopneumonischen Affektionen* der Kinder. Ganz besonders zahlreich traten die Fälle auf während der *Influenzaepidemie* von 1918, die im Kanton Bern überaus schwer verlaufen ist.

*Unkomplizierte Masern* führen wohl nur selten zu meningealen Reaktionen, wohl aber, wenn Bronchopneumonien sich dazu gesellen.

Bei *Keuchhusten* habe ich einen Todesfall unter meningitischen Erscheinungen erlebt, bei dem die Autopsie makroskopisch seröse Durchtränkung und vermehrte Ventrikelflüssigkeit ergab. Keine mikroskopische Untersuchung.

Bei *typhösen Erkrankungen* zeigt sich die Beteiligung des Nervensystems wesentlich als „status typhosus". Eigentliche meningitische Krankheitsbilder sind beobachtet worden, sind aber selten.

*Finkelstein* führt die *Vakzine* an. Ich habe unmittelbar nach der Vakzination eine sehr schwere meningitische Erkrankung beobachtet, die unter anhaltender Bewußtlosigkeit fast 3 Wochen dauerte und schließlich zur Heilung kam. Leichte spastische Erscheinungen in den unteren Extremitäten sind zurückgeblieben.

*v. Groer* macht aufmerksam auf das Vorkommen bei *ruhrartigen Erkrankungen.* 16 von 50 von ihm in den Kriegsjahren beobachteten Ruhrfällen boten schwerste meningeale und kortikale Erscheinungen dar.

*Bénard* hat in einer großen *Rubeolenepidemie* leichte und schwerere meningeale Symptome gesehen; in einem Fall von Meningitis mit Polynukleären folgte eine Landrysche Paralyse, die in 36 Stunden zum Tode führte.

Auch *Parotitis epidemica* kann meningitische Erscheinungen auswirken, ferner *Koliinfektion der Harnwege* und allgemeine *Sepsis*, und schließlich sei auch der *Herpes zoster* erwähnt.

Das *klinische* Bild ist oft derart schwer, daß es ohne Lumbalpunktion unmöglich ist, eine akute eitrige oder auch eine tuberkulöse Meningitis auszuschließen.

Als Beispiele seien folgende 3 Fälle aus der Influenzaepidemie angeführt:

*Fall 1.* Gertrud B., 9 Jahre alt.

Erkrankt an Influenza den 9. Dezember 1918. Hohe Temperaturen zwischen 39 und 40°, ohne nachweisbare Komplikationen. Durchfall und

Erbrechen. Hierauf während 3 Tagen fieberfrei, anscheinend gesund. Den 18. Dezember abends Frost, Temperatur 39°, Erbrechen.

19. Dezember. Temperatur 41,2, wird nachmittags bewußtlos. Überführung in das Jenner-Spital den 20. Dezember morgens.

*Status:* Das kräftige Mädchen ist völlig bewußtlos. Starke Nackenstarre, Hyperästhesie der Haut, Patellarreflexe kaum auszulösen, dagegen Fußsohlen-Kitzelreflex außerordentlich gesteigert. Bei leisester Berührung tritt heftige Abwehrbewegung ein. Pupillen mittelweit, reagieren langsam, Babinski negativ, keinerlei Lähmungen, Herz und Lungen ohne Befund, nur links hinten unten vereinzelte feuchte Rasseln, Atmung relativ ruhig, Herz o. B. Spezialistische Untersuchung des Gehörorgans ergibt normale Verhältnisse.

Lumbalpunktion: Druck sehr stark erhöht, Liquor vollkommen klar, Eiweißgehalt etwas erhöht, ebenso die Zahl der Lymphozyten. Es bildet sich kein Fibringerinnsel, Kulturen auf Blutagar und Bouillon bleiben steril. Nach der Lumbalpunktion tritt deutliche Besserung ein. Den 21. Dezember ist das Kind wieder bei Bewußtsein, gibt Antwort auf Befragen. Nackensteifigkeit weniger ausgesprochen. Brudzinski negativ, Diskrepanz zwischen Patellar- und Fußsohlenreflex geringer Temperatur sinkt von 40,1 auf 37,6. In den nächsten Tagen erfolgt völlige und restlose Heilung.

*Fall 2.* Marcel W., 17 Monate alt.

Beginn der Erkrankung mit Husten und Fieber. Nach 3 Tagen Auftreten von Krämpfen in Armen und Beinen, Erbrechen.

6 Tage nach Beginn der Erkrankung notieren wir in der Klinik: Das Kind ist völlig bewußtlos, liegt auf der Seite mit stark nach hinten gebeugtem Kopf, die Beine werden krampfhaft steif gehalten, die Hände zur Faust geballt. Kernig positiv. Pupillen reagieren kaum, Hyperästhesie der Haut. Auf den Lungen rechts hinten in der Spitze leichte Schallabschwächung, spärliches Rasseln, Bronchophonie, verschärftes Expirium.

Lumbalpunktion: Unter hohem Druck fließen ca. 20 ccm ganz klaren Liquors ab. Eiweißgehalt leicht erhöht, keine Mikroorganismen. Es bildet sich kein Fibringerinnsel, Kulturversuche negativ.

Schon bald nach der Lumbalpunktion lassen die Spasmen nach. Bewußtsein nach und nach weniger getrübt. Am nächsten Tag ist der Kleine wieder munter, Steifigkeit völlig verschwunden, entfiebert, der Lungenbefund ist zurückgegangen, und in wenigen Tagen völlige Heilung.

*Fall 3.* Robert H., 8 Jahre alt.

Erkrankt ganz plötzlich mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Fieber, heftigen Delirien, hatte Visionen, wird am 3. Tag bewußtlos in das Spital aufgenommen.

Status vom 24. Mai 1918 (5. Krankheitstag): Knabe in schwer benommenem Zustand, reagiert nicht auf Anruf, stöhnt fortwährend, sucht beständig mit den Händen nach irgend etwas, starke Nackensteifigkeit, ausgesprochener Opistotonus, Beine etwas spastisch, Pupillen reagieren langsam und schwach, Patellarreflexe fast aufgehoben, Fußsohlenkitzelreflex sehr lebhaft mit starken Fluchtbewegungen, Brudzinski positiv, Babinski negativ, Temperatur 40,4, Puls relativ langsam, auf den Lungen vereinzelte nicht klingende Rasselgeräusche, keine Dämpfung, kein Nasenflügelatmen, keine Zyanose nur ganz wenig Husten. Untersuchung des Gehörorgans negativ, Urin leicht eiweißhaltig, Pirquet leicht positiv.

Lumbalpunktion: Liquor völlig klar, Druck erhöht, Eiweißgehalt vermehrt, Zahl der Lymphozyten etwas vermehrt, keine Mikroorganismen nachweisbar, Kulturen steril; nach 12 Stunden bildet sich ein leichtes Fibringerinnsel.

Diagnose: Meningitis serosa.

25. Mai. Der Knabe hat lichte Momente, bleibt aber noch benommen, meningitische Symptome sehr zurückgegangen. Nur noch leichte Nackenstarre, Temperatur auf 37,4 gesunken.

26. Mai. Weitere Besserung, Sensorium ganz frei, Temperatur normal.

In den nächsten Tagen erholt sich das Kind weiterhin gut und wird 14 Tage später völlig geheilt entlassen.

Die Mitteilung dieser 3 Fälle dürfte genügen. Ich habe während der Influenzaepidemie noch mehrere ähnliche gesehen.

Die klinischen Zeichen einer Meningitis waren bei diesen Kindern sehr ausgebildet: Erbrechen, Fieber, Nackenstarre, positiver Kernig und Brudzinski, Hyperästhesie der Haut, dazu Bewußtlosigkeit und Delirien. Ohne die Lumbalpunktion war nicht zu entscheiden, welcher Natur die Erkrankung war.

Aber auch das Resultat der Lumbalpunktion gibt uns keineswegs immer eindeutigen Aufschluß. Wie die klinischen Krankheitsbilder von nur angedeuteten meningitischen Symptomen bis zu dem völlig ausgebildeten Symptomenkomplex der Meningitis wechseln, so sind auch die Ergebnisse der Lumbalpunktion nicht immer ganz gleich. In einer Zahl der Fälle ist die Flüssigkeit völlig klar und chemisch wie zytologisch (bei Anwendung der gewöhnlichen Untersuchungsmethoden) als normal zu bezeichnen. Der Druck ist fast ausnahmslos erhöht, was freilich nicht etwa sagen will, daß auch die Flüssigkeitsmenge vermehrt sei. In anderen Fällen ist das Punktat klar, aber der Eiweißgehalt deutlich, manchmal erheblich vermehrt, ebenso die Zahl der Zellen. In noch anderen Fällen ist die Flüssigkeit leicht opaleszierend, und es bildet sich ein Spinngewebsgerinnsel, wie ich das in 2 Fällen gesehen habe, die nach wenigen Tagen glatt abgeheilt sind.

Wenn manche Autoren, wie *v. Groer*, sich dahin aussprechen, daß der Liquorbefund bei „Meningismus" stets ganz normal sei, so entspricht das meiner Erfahrung nicht. Wie schon angeführt, habe ich in einer gewissen Zahl von Fällen sicher vermehrten Eiweißgehalt und Vermehrung der Zellen gefunden, besonders bei den Fällen, die während der Influenzaepidemie vorkamen. Die Differenzen dürften wohl zum Teil von der Verschiedenheit des Ausgangsmateriales herkommen.

Die Lumbalflüssigkeit kann aber auch rein eitrig sein bei analogen klinischen Erscheinungen und mit dem gleichen gutartigen Verlauf, wie folgender Fall sehr schön illustriert, den wir mitten in der großen Influenzaepidemie beobachteten.

Marguerite H., 9 Jahre alt.

Das Kind hat eben erst seinen Vater an Influenza verloren. Eine Schwester ist bei uns wegen schwerer Influenza in Spitalbehandlung. Patientin hat schon einen ersten Influenzaanfall zu Hause durchgemacht. Plötzlich traten wiederum schwere Erscheinungen auf. Temperatur 40°, Erbrechen, heftige Kopfschmerzen, Durchfall, weshalb das Kind den 28. Juli 1918 bei uns in das Spital eintrat.

Status: Das Kind ist äußerst aufgeregt, schreit, springt zum Bett heraus, phantasiert beständig, Sensorium benommen. Fast sämtliche Reflexe gesteigert, dagegen träge Pupillenreaktion. Auffallende Hyperästhesie, keine Nackenstarre, kein Kernig. In den nächsten Tagen war das Kind so aufgeregt, daß es isoliert werden mußte, schwatzt und schreit viel, verfällt dann wieder in tiefen Schlafzustand; meist vollkommen benommen, Auftreten von Nackensteifigkeit, Kernig wird positiv. Erste Lumbalpunktion: Es entleert sich unter mäßig erhöhtem Druck *eitriger* Liquor. Mikroskopisch massenhaft guterhaltene polynukleäre Leukozyten und vereinzelte Lymphozyten.

Bakteriologische Untersuchung: Absolut negativer Befund sowohl im Ausstrichpräparat wie in den Kulturen. Kulturen auf Blutagar und Aszitesagar bleiben steril. 10 Stunden nach der Punktion ist das Kind fieberfrei, viel ruhiger, völlig klar. Am 1. August ist die Temperatur wieder auf 38,2° gestiegen, das Kind ist noch aufgeregt, aber doch viel besser.

Zweite Lumbalpunktion: Druck noch leicht erhöht, Liquor klarer, steril, Lymphozyten zahlreicher. Am 2. August ist die Nackensteifigkeit fast ganz verschwunden, Kernig negativ, Hyperästhesie nur noch angedeutet. Das Kind ist fieberfrei und munter.

Am 5. August ist der Liquor fast klar, nur noch leicht opaleszent. Die vierte Lumbalpunktion ergibt vollkommen klaren Liquor; der Eiweißgehalt ist noch leicht erhöht.

Den 10. August wird das Mädchen völlig geheilt entlassen.

*Widal* hat 1907 den Fall eines 17jährigen Jünglings beschrieben, welcher nach Angina an meningitischen Symptomen erkrankte. Eine Lumbalpunktion förderte eitrigen Liquor zutage. Mikroskopisch fanden sich darin, wie bei unserer Beobachtung, massenhaft wohlerhaltene polynukleäre Leukozyten, keine Bakterien. Der Liquor wurde, in der Kultur und bei Meerschweinchenimpfungen, steril befunden. Nach der Punktion gingen die Krankheitserscheinungen rasch zurück, und der Kranke konnte völlig geheilt entlassen werden. *Widal* meint, daß eine Auswanderung von Leukozyten in den Liquor lediglich durch eine starke Hyperämie der erkrankten Gewebe hervorgerufen werden könne. Das Intaktbleiben der polynukleären Leukozyten beweise die Abwesenheit eines Kampfes

gegen Mikroben. Morphologisch unveränderte Leukozyten im Liquor deuten also auf dessen Sterilität und folglich auf eine gute Prognose hin.

*Remlinger* hat bei Erwachsenen (Truppen des 6. franz. Armeekorps) eine Form von Meningitis beobachtet, welche sich klinisch von der Zerebrospinalmeningitis nur dadurch zu unterscheiden schien, daß sie gutartiger war, indem alle Patienten geheilt sind. Das Lumbalpunktat war trüb und gab beim Zentrifugieren ein eitriges Depot. Mikroskopisch ausschließlich sehr veränderte polynukleäre Leukozyten. Niemals konnten Mikroorganismen gefunden werden, weder mikroskopisch noch kulturell, so daß *Remlinger* provisorisch dieses Krankheitsbild mit dem Namen „Méningite zérébrospinale purulente aseptique“ zu bezeichnen vorschlug.

*Bridoux* hat in einer Dissertation aus der Kinderklinik in Lille einen ganz ähnlichen Fall wie den unserigen mitgeteilt und stellt eine Anzahl weitere Fälle von Meningitis purulenta aseptica aus der Literatur zusammen, von verschiedenster Provenienz.

Daß es aseptische eitrige Reaktionen der Meningen gibt ohne Zusammenhang mit Infekten, ist bekannt. *Netter*[1]) berichtet 1915 über 2 Fälle von aseptischer eitriger Reaktion der Meningen nach therapeutischer Injektion von menschlichem Serum. Bei dem einen Patienten erfolgte die Veränderung des vorher klaren Liquors nach der ersten Injektion, bei dem anderen erst nach der fünften. Die Veränderung des Liquors war begleitet von Fieber, heftigen Schmerzen und Nackenstarre als Zeichen der entzündlichen Reaktion der Meningen. Bemerkenswert ist, daß in einem Fall die Polynukleären stark degeneriert waren, im Gegensatz zu dem, was man gewöhnlich findet. Die Dauer der klinischen Erscheinungen war eine kurze.

*Mikroorganismen* lassen sich in der Regel im Lumbalpunktat weder durch direkte Besichtigung noch durch das Kulturverfahren nachweisen; doch liegen immerhin eine ganze Anzahl von Mitteilungen über positive Befunde vor (*Haushalter, D'Astros, Concetti, Finkelstein*). Auch ich habe zweimal im völlig klaren Liquor Pneumokokken gefunden. Es handelte sich um schwere meningeale Reaktionen bei pneumonischen Kindern. *Levy* hat durch das Tierexperiment den Nachweis der Pneumokokken erbringen können, wo im Ausstrichpräparat nichts zu sehen war, und die Kultur steril blieb.

---

[1]) Comptes Rendus des séances de la Société de Biologie. 1915.

In diagnostischer Hinsicht möchte ich hier noch daran erinnern, daß der Befund eines klaren Liquors eine eitrige Meningitis keineswegs ganz ausschließt.

Recht instruktiv war uns folgender Fall.

W. St., $5\frac{1}{4}$ Jahre alt.

Beginn der Erkrankung ganz akut mit Erbrechen und hohem Fieber. 2 Tage nachher absolute Benommenheit und Nackenstarre. Aufgenommen im Spital am 4. Krankheitstag mit allen Zeichen einer Meningitis sowie mit einer Pneumonie der rechten Lungenspitze.

Vier Lumbalpunktionen. Erste Lumbalpunktion: Es fließen 5 ccm klaren Liquors unter wenig erhöhtem Druck ab. Mikroskopisch vereinzelte Lymphozyten, keine Bakterien. Kulturen bleiben steril. Es bildet sich kein Spinngewebe.

Zweite Lumbalpunktion 2 Tage später. Druck sehr stark erhöht, der absolut klare Liquor spritzt im Strahl heraus, Eiweißgehalt etwas erhöht, Kulturen bleiben steril.

Dritte Lumbalpunktion wiederum 2 Tage später. Derselbe Befund, aber geringerer Druck. Keine Mikroorganismen nachzuweisen.

Vierte Lumbalpunktion. Druck nicht erhöht, Liquor wasserklar; die Lumbalflüssigkeit hat sich im Brutschrank nach 24 Stunden getrübt; im Zentrifugat sind grampositive Kapseldiplokokken vom Typus der Pneumokokken nachgewiesen.

Das Kind stirbt, nachdem es beständig bewußtlos gewesen war.

Autopsie: Die ganze Hirnoberfläche, die Konvexität mehr als die Basis, ist von einer dicken, grünlich durch die weißen Häute durchschimmernden Eiterhaube bedeckt. Im Ausstrich des Hirneiters massenhaft Pneumokokken.

Vier Lumbalpunktionen, im Intervall von je zwei Tagen ausgeführt, haben also vollkommen wasserklare Flüssigkeit ergeben, und es waren weder mikroskopisch noch kulturell bis auf die vierte Punktion Mikroorganismen zu finden. Bemerkenswert ist, daß bei der zweiten Punktion der Druck sehr stark erhöht war, also die Kommunikation mit dem Ventrikel nicht verlegt war.

Es ist ersichtlich, daß die Resultate der Lumbalpunktionen nur mit großer Kritik verwertet werden dürfen.

Welches ist nun *das pathologisch anatomische Substrat* dieser meningitischen Reaktionen bei den zur Sektion gekommenen Fällen?

Makroskopisch ist der Befund stets ein geringer. Wir finden Hyperämie der Pia und des Gehirns. Die Pia ist transparent oder leicht getrübt; in einigen Fällen findet sich Hirnödem, Erweiterung der Seitenventrikel mit Vermehrung des Liquors, Injektion der Gefäße, starke Durchfeuchtung des Gehirns.

Schon *Ziegler* hat aber gewußt, daß es eine seröse Menin-

gitis mit sehr geringen makroskopischen Veränderungen der Hirnhäute gibt. Er sagt in der 10. Auflage seiner Speziellen pathologischen Anatomie 1902: „Bei der als Leptomeningitis acuta bezeichneten Entzündung sind die Subarachnoidalräume und das Piagewebe der Sitz eines entzündlichen Ödems, welches unter den Erscheinungen der kongestiven Hyperämie auftritt; doch ist zur Zeit des Todes die Vermehrung der Flüssigkeit oft nur unerheblich, und es hat auch die Hyperämie einer mäßigen Blutfülle Platz gemacht. Es kann alsdann die vorhandene Entzündung oft nur durch mikroskopischen Nachweis von Leukozyten, eventuell auch von Bakterien erkannt werden. Neben den meningitischen Erscheinungen kann sich auch eine starke Flüssigkeitsansammlung in den Ventrikeln, ein akuter Ventrikelhydrops, einstellen."

*Ziegler* fügt dann bei, daß die akute seröse Leptomeningitis am häufigsten bei Kindern zur Beobachtung komme im Verlaufe von Infektionskrankheiten. *Ziegler* hat also schon damals den tatsächlichen Verhältnissen völlig Rechnung getragen.

In neuerer Zeit hat *Oseki*[1]) im Pathologischen Institut zu Straßburg Gehirne untersucht von an verschiedenen Infektionskrankheiten verstorbenen Menschen, bei denen sich im Verlauf der Erkrankung meningeale Symptome gezeigt hatten, so daß klinisch Meningitis oder Meningismus diagnostiziert worden war. Er fand in 6 Fällen, in denen klinisch Meningitis diagnostiziert worden war, bei der Sektion makroskopisch keine Meningitis, wohl aber mikroskopisch Meningitis und entzündliche Veränderungen im Gehirn. In allen Fällen fand sich in den inneren Meningen, wie in der Gehirnsubstanz und im Rückenmark, zumeist um die Gefäße, ab und zu aber auch mehr diffus, zellige Infiltration aus polynukleären Leukozyten und Lymphozyten, in einigen Fällen auch um die Ganglienzellen Lymphozytenanhäufungen in verschiedenen Graden. In einigen Fällen konstatierte man im Gehirn und Rückenmark hier und da zirkumskripte kleine Herde, in welchen das Nervensystem seinen normalen Bau verloren hatte, und im Zentrum dieser Herde traf man häufig Bakterienansiedlungen. „Zweifellos waren diese Herde als nekrotisch zu bezeichnen und war ihre Entstehung durch Bakterien oder deren Toxine bedingt."

*In allen 6 Fällen konnten Bakterien nachgewiesen werden.*

---

[1]) Über makroskopisch latente Meningitis und Enzephalitis bei akuten Infektionskrankheiten. Zieglers Beiträge zur path. Anatomie u. allg. Path. 1912. Bd. 52.

In 5 anderen Fällen waren in den Meningen keine pathogenen Veränderungen, dagegen in den mikroskopischen Schnitten des Gehirnes Herde von Infiltration mit polymorphkernigen Leukozyten und Lymphozyten.

*Schottmüller* hat in Fällen mit meningitischen Erscheinungen bei klarem Liquor und sterilen Kulturen bei der Autopsie einzelne Entzündungsherde mit Nestern von pathogenen Keimen mikroskopisch nachweisen können und schlägt vor, diese Form von Meningitis als *Meningitis circumscripta infectiosa* zu bezeichnen. So führt nach *Schottmüller* auch die Staphylokokkensepsis, wenn sie letal endigt, regelmäßig zu einer Infektion der Meningen, und zwar zunächst immer zur umschriebenen Form. Erst im weiteren Verlauf gelangen Keime auch in den freien Liquor. Aus der Meningitis circumscripta wird eine Meningitis universalis.

Wir selbst haben in unseren Fällen makroskopisch stets auch nur den angegebenen geringfügigen Befund erheben und in 3 Fällen die Angaben *Osekis* über den mikroskopischen Befund bestätigen können. (Pathologisches Institut, Professor *Wegelin.*) Pneumokokken ließen sich in den entzündlichen Herden in 2 Fällen nachweisen, bei denen der Liquor steril gewesen war. Es findet, von solchen lokalisierten Infektionsherden ausgehend, in der Pia keine Vermehrung von Keimen im freien Liquor statt.

Im Anschluß an diese bei Infekten auftretenden Erkrankungen möchte ich noch eine otogene „Meningitis concomitans" hier mitteilen, bei der der anatomische Befund der gleiche war wie bei jenen Fällen.

P. F., 10 Jahre alt.

Chronisch eitrige Otitis mit Cholesteatombildung, Meningitis serosa, eitrige Thrombose des Sinus sigmoideus. Aufgenommen den 2. Juli 1920 mit allen Zeichen einer Meningitis: Nackenstarre, positiver Kernig, Fieber, Erbrechen usw. Kind ganz apathisch.

Lumbalpunktion: Unter hohem Druck spritzt absolut klarer Liquor im Strahl heraus.

Operation des Cholesteatoms den 4. Juli.

Zweite Lumbalpunktion: Druck sehr stark erhöht, Liquor klar, leicht opaleszierend; es werden 30 ccm abgelassen. Daraufhin sehr erhebliche Besserung des Zustandes.

Dritte Lumbalpunktion: Flüssigkeit wiederum klar, Druck nur wenig mehr erhöht.

Im Lumbalpunktat der verschiedenen Punktionen sind einige Lymphozyten nachzuweisen, leicht vermehrter Eiweißgehalt; Mikroorganismen weder im Zentrifugat noch in der Kultur, noch im Tierexperiment nachzuweisen.

Die Erscheinungen der Meningitis bilden sich zurück; dagegen entwickelt sich eine eitrige Sinusthrombose, und trotz einer weiteren Operation stirbt der Knabe an Sepsis.

Autopsie: Allgemeine Sepsis, eitrige Thrombose des Sinus sigmoideus, Hydrocephalus externus, an den Meningen nur Hyperämie.

Mikroskopisch (Untersuchung des Pathologischen Institutes): In den Leptomeningen Gefäße prall mit Blut gefüllt; in den kleineren Ästen fallen zahlreiche Leukozyten und Lymphozyten auf. Die perivaskulären Lymphscheiden sind sehr stark erweitert und prall gefüllt mit Leukozyten und Lymphozyten. Letztere wiegen bedeutend vor. Nur an ganz vereinzelten Stellen ist es zum Austritt von Leuko- und Lymphozyten in das Gewebe gekommen.

Grampräparate an dünnen Schnitten ergeben ziemlich zahlreiche *grampositive Diplokokken*, welche gelegentlich zu kleinen Zentren angeordnet sind.

Das histologische Bild entspricht dem Befund bei Meningitis serosa. Der Fall bestätigt die Angaben von *Schottmüller*, daß die Infektionserreger, wenn sie von einer Eiterung am Schädelknochen oder den Nebenhöhlen zu den weichen Hirnhäuten gelangen, zunächst eine *Meningitis circumscripta* verursachen und die entzündliche Reaktion durch Verklebung der Gewebsschichten am weiteren Vordringen in den allgemeinen Saftstrom der Meningen verhindert wird.

*Schottmüller* macht übrigens darauf aufmerksam, daß auch diese Form der Meningitis gewöhnlich von einer Reizung der Meningen in toto begleitet sei. Es bestehe also neben der zirkumskripten Affektion noch eine „Meningitis sympathica", und letztere sei es, welche in erster Linie dann die klinischen Symptome bedinge, während erstere nur lokale Symptome hervorrufe. Hier würde also eine Toxinwirkung sich mit der direkten Wirkung der Bakterien verbinden.

Welche Auffassung können wir uns auf Grund der aufgeführten Beobachtungen von der Entstehung der meningealen Reaktionen machen?

Aus den anatomischen Befunden geht mit Bestimmtheit hervor, daß es sich bei allen untersuchten Fällen um zwar leichte, doch sichere entzündliche Prozesse in den Meningen handelte. Stets waren, wo daraufhin untersucht wurde, pathogene Mikroorganismen in den Herden nachzuweisen.

So müssen wir annehmen, daß es sich um eine wirkliche Infektion der Meningen handelt und nicht bloß um funktionelle Störungen. Jedoch geht es nicht an, für die Entstehung der serösen Exsudation die direkte Einwirkung der Bakterien aus-

schließlich verantwortlich zu machen. Es ist wohl die Wirkung der Toxine, welche, vielleicht sogar vorwiegend, in Betracht kommt, während bei den eitrigen Meningitiden die Keime mehr direkt einwirken. Aber auch bei letzteren spielen die Toxine eine wesentliche Rolle; Keime und Toxine kombinieren sich in ihren Wirkungen.

Die durch die Entzündungserreger, respektive durch die Toxine hervorgerufenen Reaktionen können verschiedenster Intensität sein, und von der bloßen Kongestion der Gewebe zur serösen Meningitis und zur Eiterbildung gibt es alle Übergänge.

Warum in dem einen Fall es bloß zu einer vorübergehenden kurzen Reaktion kommt, im anderen zur serösen Exsudation und im dritten Fall zur Suppuration, läßt sich nicht sicher feststellen.

Virulenzverhältnisse der Mikroorganismen, Massigkeit der Infektion, wohl auch der Faktor der Disposition kommen in Betracht. Ist die Virulenz eine geringe, ist die Menge des Infektionsstoffes eine spärliche, ist die Resistenzfähigkeit des Organismus eine hohe, so kommt es nicht bis zur eitrigen Meningitis, sondern es bleibt bei der serösen Exsudation. Zu bemerken ist übrigens noch hierzu, daß der Liquor ein schlechter Nährboden für Bakterien ist.

Fest steht, daß das jugendliche Alter meningeale Infektionen begünstigt, Jüngere Kinder sind häufiger betroffen, und Erwachsene sind selten davon befallen.

*v. Groer*, der, wie wir schon angeführt haben, in den letzten Jahren zahlreiche meningeale Reaktionen bei Ruhrfällen beobachtet hat, glaubt, daß die Unterernährung während der Kriegsjahre eine Disposition geschaffen hatte.

Meiner Auffassung entsprechend, muß ich die Bezeichnung „Meningismus" und „Meningoenzephalismus" ablehnen. „Meningismus" besagt, daß es sich um eine rein funktionelle Störung ohne entzündliche Veränderungen handelt, was den Tatsachen nicht entspricht.

Das ist auch der Grund, warum in der französischen Literatur von meningealer Reaktion gesprochen wird und die Bezeichnung Meningismus aufgegeben ist. Der Name Meningismus sollte meiner Meinung nach auf jene Fälle beschränkt werden, bei denen ein entzündlicher Prozeß ausgeschlossen erscheint, wie z. B. bei hysterischen Zuständen, die das Bild einer

Meningitis vortäuschen können. An der „Meningitis serosa“ ist dagegen festzuhalten. Ich sehe nicht ein, warum wir nicht analog der serösen Pleuritis von seröser Meningitis sprechen können. Wenn *Matthes* sagt, daß man selbstverständlich eigentlich nur von einer serösen Meningitis sprechen könne, wenn als Ausdruck einer Exsudation der Eiweißgehalt des Liquors vermehrt gefunden werde, so möchte ich dazu bemerken, daß es bei der Bestimmung des Eiweißgehaltes auf die Methodik ankommt, und daß mit feineren Methoden [Goldsolreaktion[1])] sicher manchmal ein vermehrter Eiweißgehalt des Liquors gefunden würde. Bei den lokalisierten Infektionsherden in der Pia sind die Veränderungen des Liquors eben sehr geringe.

*Matthes* bemerkt übrigens selbst, daß es augenscheinlich durchaus fließende Übergänge von den rein funktionellen Vorgängen zu den entzündlichen gibt, als deren Ausdruck man das klinische Bild der Meningismen zu betrachten habe. Diese „funktionellen Vorgänge“ sind eben meiner Ansicht nach die Vorstufen der anatomisch entzündlichen Vorgänge oder entsprechen direkt solchen, was übrigens auch *Matthes* als gelegentliches Vorkommen zugibt.

## *II. Anscheinend primär auftretende, gutartige akute, seröse Meningitisfälle.*

Bisher war nur von sekundären meningealen Reaktionen bei Infekten die Rede. Nun möchte ich noch die serösen Meningitiden besprechen, die anscheinend primär auftreten. Sie sind viel seltener als die ersteren, und ihre Ätiologie ist meist unbestimmt.

Zuerst werde ich drei Beobachtungen von Meningitis serosa mitteilen, die ganz unvermittelt aus voller Gesundheit eingesetzt haben, die denselben Symptomenkomplex dargeboten haben wie die aus der Grippeepidemie beschriebenen, und die auch denselben gutartigen Verlauf genommen haben. Daran anschließend will ich dann noch über zwei weitere Beobachtungen meningitischer Zustände berichten, deren Zugehörigkeit zu der akuten serösen Meningitis zweifelhaft ist.

*Fall 1.* W. O., 5 Jahre alt, erkrankt den 17. Oktober 1920 nach einer Autofahrt. Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein. Am nächsten Morgen ist der Zustand derselbe. Der Vater, der Arzt ist, konstatierte eine leichte Rötung des Rachens. Gegen Abend verschlimmerte sich der Zustand; die Temperatur stieg auf 40°, und es stellten sich meningitische Erscheinungen

[1]) S. *Lange* l. c.

ein: Nackenstarre und zunehmende Benommenheit. Den 19. Oktober wird uns das Kind wegen Verdachts auf eitrige oder Zerebrospinalmeningitis in das Spital zugeführt.

Der Knabe ist völlig bewußtlos, hält den Kopf ganz in den Nacken geschlagen, Opistotonus. Kernig positiv. Brudzinski positiv. Patellarsehnenreflexe schwach, Fußsohlenkitzelreflexe sehr stark, hochgradige Hyperästhesie am ganzen Körper, deutlicher Strabismus, Pupillenreaktion träge. Der bewußtlose Knabe stößt oft einen durchdringenden Schrei aus.

Untersuchung des Gehörorganes ergibt normalen Befund. Urin normal. Lungen und Herz normal. Temperatur 39,9°.

Lumbalpunktion: Druck sehr stark erhöht; Liquor spritzt im Strahl heraus, ist völlig wasserklar, nach 24 Stunden kein Gerinnsel, Eiweißgehalt nicht erhöht. Nonne-Apelt negativ, Lymphozytenzahl etwas erhöht. Kulturen sämtlich negativ.

Diagnose: Meningitis serosa acuta.

Verlauf: Sogleich nach der Lumbalpunktion deutliche Besserung. Das Kind wird ruhiger, wenn auch das Bewußtsein noch nicht wieder da ist. Gegen Abend wieder vermehrte meningitische Reizerscheinungen.

Am 20. Oktober zweite Lumbalpunktion. Die Flüssigkeit entleert sich unter geringerem Druck, Liquorverhältnisse wie bei der ersten Punktion. Die Temperatur sinkt auf 37,3° und wird von da an normal. Das Bewußtsein kommt nach und nach zurück, die meningitischen Erscheinungen verschwinden, und am 30. Oktober wird der Knabe geheilt entlassen.

Ich habe den Knaben nach 2 Monaten wieder untersuchen können. Die Untersuchung des Nervensystems ergab völlig normale Verhältnisse.

*Fall 2.* W. K., 6 Jahre alt, 20. Oktober 1922. Während eines Spazierganges will der Knabe nicht mehr weitergehen wegen großer Müdigkeit. Zu Hause klagt er über Halsweh und ist fiebrig. Erbrechen stellt sich ein und Kopfschmerzen.

21. Oktober. Der fieberhafte Zustand dauert an; der beigezogene Arzt konstatiert Zeichen von Meningitis.

22. Oktober. Meine erste Untersuchung. Der Knabe liegt mit nach hinten gebeugtem Kopf auf der Seite. Nackenstarre, Kernig positiv. Brudzinski positiv. Patellarreflexe schwach, Bauch etwas eingezogen, Dermographismus, Temperatur 39°. Im Rachen nur ganz leichte Rötung.

Lumbalpunktion: Liquor klar, vermehrter Eiweißgehalt, Lymphozytose, Wassermannreaktion negativ.

23. Oktober. Zustand des Kindes etwas besser, Nackenstarre geringer, Temperatur 38,5°.

25. Oktober. Der Knabe sieht entschieden besser aus, der Nacken ist noch etwas steif, Kernig und Brudzinski noch positiv.

26. Oktober. Nackensteifigkeit fast verschwunden, Kernig und Brudzinski nur noch angedeutet, Allgemeinzustand gut, normale Temperatur. In den nächsten Tagen vollständige Heilung.

In der betreffenden Gegend sind weder Fälle von Heine-Medinscher Krankheit noch Grippefälle zu jener Zeit vorgekommen.

*Fall 3.* Hedwig R., 7½ Jahre alt, erkrankt den 13. September 1922 mit Kopfweh, Erbrechen und Fieber. Die nächsten Tage hält das Kopfweh an; das Erbrechen ist zurückgegangen. Stets mittelhohe Fiebertemperaturen. Das Kind ist auffallend lichtscheu und will nicht aufsitzen, leicht benommen.

Bei meiner Konsultation, den 19. September, finde ich zwar leichte, aber ausgesprochene Nackenstarre; Pupillen reagieren träge, sind mittelweit. Patellarreflexe auffallend schwach, Babinski negativ, Kernig positiv, Brudzinski negativ, Fußsohlenkitzelreflex dagegen heftig.

Lumbalpunktion: Es entleert sich vollständig klare Flüssigkeit unter hohem Druck, keine Vermehrung des Eiweißes und keine Vermehrung der Zellen, keine Gerinnselbildung.

Ich habe das Kind nachher nicht mehr gesehen und habe nur erfahren, daß dasselbe gesund geworden ist.

Die nächsten Tage war der Zustand nach dem Bericht des Arztes noch ungefähr derselbe; dann gingen allmählich die Erscheinungen zurück, und das Kind erholte sich vollständig.

Nachträglich vorgenommene Tuberkulinreaktionen fielen negativ aus.

*Fall 4.* G., Margrit, 3 Jahre alt, erkrankt den 9. Februar 1922 ganz akut mit Erbrechen und hohem Fieber. Den 10. Februar stellten sich meningitische Erscheinungen ein; Nackenstarre, Opistotonus, allgemeine Benommenheit. Die nächsten Tage bleibt der Zustand stationär. Ich sehe das Kind konsultativ am 4. Krankheitstag: Nackenstarre, Opistotonus, Kernig positiv, Brudzinski positiv, Pupillenreaktion sehr träge, sonst keine Augensymptome. Das Kind ist stark benommen.

Lumbalpunktion: Die Flüssigkeit entleert sich unter stark erhöhtem Druck, ist völlig klar, der Eiweißgehalt kaum erhöht, Zellen normal, es bildet sich kein Spinngewebsgerinnsel. Im Ausstrichpräparat keine Mikroorganismen. Kulturen gehen nicht an. Diagnose: Meningitis serosa acuta.

Laut Bericht des Arztes vom 16. besserte sich nach der Lumbalpunktion langsam der Zustand. Nach und nach kam das Bewußtsein wieder; aber erst am 23. gab sie dem Arzt die Hand auf Verlangen. Die Heilung erfolgte, ohne daß irgendwelche Folgen zurückgeblieben wären.

Kurz nachdem ich die Patientin gesehen hatte, erkrankte die 18jährige Dienstmagd der Familie mit Kopfweh und hartnäckigem Erbrechen. Am 4. Tag wurde sie plötzlich sehr kongestioniert im Gesicht, aufgeregt, gebärdete sich wie eine Hysterika im Anfall, wurde bewußtlos und mußte in das Spital gebracht werden. Sie ist dann nach einiger Zeit an der Krankheit gestorben, ohne daß ich genaueren Bericht bekommen konnte. Irgendwelche Fälle von Grippe waren in der betreffenden Gegend nicht aufgetreten.

*Fall 5.* A. W., 3 Jahre alt, erkrankt mit Erbrechen, mit Fieber 38,5, das 2 Tage anhielt, Rötung des Rachens, Steifigkeit im Nacken, auffallende Empfindlichkeit bei Berührung der Haut. Nach und nach besserte sich der Zustand, aber das Kind weigerte sich stets aufzusitzen, und die Mutter glaubte, daß es den Kopf nicht tragen könne.

14 Tage nach Beginn der Erkrankung wird uns der Knabe in das Spital gebracht. Wir finden eine etwas eigenartige Stellung des Kopfes, der Kopf wird stets etwas nach vorn geneigt gehalten. Bei dem Versuch, den Kopf des Patienten nach hinten zu beugen, setzt er der Bewegung Widerstand entgegen. Seitliche Kopfbewegungen sind frei. Objektiv ist eine Ursache für die Bewegungsstörung nicht zu finden. Man hat den Eindruck, daß es sich um einen krampfartigen Zustand handelt.

Untersuchung des Nervensystems: Sensorium völlig frei; der Knabe macht keinen schwerkranken Eindruck, keinerlei Lähmungen, Sensibilität normal.

Patellarreflexe sehr stark, links stärker als rechts, Babinski links positiv, keine spastischen Erscheinungen in den Extremitäten. In den nächsten Tagen bleibt der Zustand stationär; der Kopf wird aktiv immer noch nicht nach hinten gebeugt, und bei passiven Bewegungsversuchen wird Widerstand geleistet. Nach weiteren 8 Tagen verschwinden auch diese Symptome, Babinski nicht mehr positiv. Das Kind wird in gutem Zustand aus dem Spital entlassen.

Es ist wohl kein Zweifel, daß eine akute Erkrankung des zentralen Nervensystems vorlag; eine genaue Diagnose zu stellen war aber unmöglich.

6 Wochen vorher ist ein Bruder des Patienten unter den Erscheinungen einer akuten Meningitis (mehrfaches Erbrechen, Nackenstarre, Kontraktur der unteren Extremitäten, mit Fiebertemperaturen von 38—39°) schon nach 2 Tagen gestorben. Der behandelnde Arzt diagnostizierte eine Meningitis; eine Sektion ist nicht gemacht worden.

Beobachtungen von solchen primären serösen Meningitiden sind erst in den letzten Jahren publiziert worden, und zwar vorwiegend in der französischen Literatur.

Im Jahre 1910 sind gutartige akute seröse Meningitiden in Paris epidemisch aufgetreten und haben Anlaß gegeben zu ausführlichen Aussprachen in der Société médicale des Hôpitaux.

*Widal* berichtete über 6 Beobachtungen bei Personen, die mit akuten meningitischen Erscheinungen aus voller Gesundheit heraus erkrankten, und bei denen der Verlauf ausnahmslos ein günstiger war.

*Rist* und *Rolland* haben 5 Erkrankungen von akuter Meningitis mit gutartigem Verlauf bei Kindern von 11—15 Jahren beobachtet. Dieselben sind während der Monate August bis September 1910 vorgekommen.

*Laubry* und *Parvu* referieren über 3 ähnliche Fälle aus dem Jahre 1910.

*Guillain* und *Richet* veröffentlichten 4 Beobachtungen von akuter Meningitis, die mit Ikterus verliefen.

*Netter* hat zur selben Zeit mehrere solche Erkrankungen beobachtet.

Aus den Jahren 1911 und 1912 stammen die Beobachtungen von *Hutinel* und von *Comby*, und *Chataignon* hat 1913 die *Hutinel*schen Fälle in einer Dissertation zusammengestellt und besprochen.

In der Diskussion der Société médicale des Hôpitaux wurde von *Netter* die Ansicht vertreten, daß die 1910 epidemisch aufgetretenen Erkrankungen Erscheinungsformen der Heine-Medinschen Krankheit seien.

Es ist jetzt allgemein bekannt, daß die Heine-Medinsche

Krankheit fast ausnahmslos mit mehr oder weniger ausgesprochenen Reizerscheinungen beginnt; früher hatte man auf diese Erscheinungen zu wenig geachtet. Bekannt sind auch die unter den Erscheinungen von Meningitis rasch tödlich verlaufenden Formen, die man innerhalb von Epidemien beobachten kann. So habe ich im Jahre 1904 in einer typischen Epidemie von Poliomyelitis einen fünfjährigen Knaben gesehen, der eine hochgradige Nackenstarre und ausgesprochensten Opistotonus aufwies, vollkommen bewußtlos war und schon zwei Tage nach Beginn der Erkrankung starb. Liquor absolut klar, Eiweißgehalt nicht erhöht, Zellen ganz spärlich, einige wenige Lymphozyten, Mikroorganismen weder im Ausstrichpräparat noch kulturell noch durch das Tierexperiment nachzuweisen.

Ferner ist bekannt, daß es mit heftigen meningitischen Symptomen einsetzende Krankheitsfälle gibt, die von nur ganz leichten, vorübergehenden Lähmungen gefolgt sind. Derartige Beobachtungen sind in den letzten Jahren mehrmals gemacht worden, und auch ich habe solche gesehen.

So konnte man wohl vermuten, daß es in Heilung ausgehende Erkrankungen geben werde, bei denen sich das Krankheitsbild auf die meningealen Erscheinungen allein beschränkt, und *Netter* hatte sich schon früher dahin ausgesprochen, es sei wahrscheinlich, daß gewisse Poliomyelitiden auf eine initiale meningeale Reaktion beschränkt bleiben, ohne daß sie in das zweite Stadium der Lähmung übergehen. Es würden so flüchtige Poliomyelitiden resultieren, die sich nur durch die Symptome einer eigentlichen serösen Meningitis zu erkennen gäben und deren Diagnose fast unmöglich wäre ohne Berücksichtigung des epidemischen Faktors und ohne experimentelle Untersuchung.

Für die Zugehörigkeit der Fälle von 1910 zu der Heine-Medinschen Krankheit wurde geltend gemacht: das Auftreten in den Sommer- und Herbstmonaten entsprechend dem vermehrten Auftreten der Poliomyelitis in diesen Monaten, der gleiche plötzliche Beginn, die gleiche Beschaffenheit der Zerebrospinalflüssigkeit (Lymphozytose).

*Comby* und *Hutinel* schlossen sich der Auffassung *Netters* an. *Hutinel* hat in wenigen Monaten nicht weniger als 8 solcher Fälle gesehen, die brüsk mit Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteifigkeit erkrankten, und deren Liquor Lymphozytose aufwies. Er ist überzeugt, daß es sich um eine spezielle Form der Poliomyelitis handelte.

Da so bedeutende Ärzte wie *Netter, Hutinel* und *Comby*

übereinstimmend die Zugehörigkeit ihrer Beobachtungen zur Heine-Medinschen Krankheit annehmen, so kann man die Richtigkeit dieser Auffassung kaum bezweifeln. Ein zwingender Beweis steht allerdings aus. *Widal* wie *Rist* waren denn auch in ihrem Urteil wesentlich reservierter, und *Widal* war der Meinung, daß es sich um eine Krankheit sui generis gehandelt habe. *Widal* und *Rist* lehnen es wegen absoluten Fehlens jeglichen Lähmungssymptoms ab, ihre Beobachtungen der epidemischen Poliomyelitis einzuordnen, und es ist ja gewiß auffallend, daß kein einziger der Fälle auch nur eine Andeutung von Lähmung aufwies.

In meinen Beobachtungen (Fälle 1, 2 und 3) von „primärer" Meningitis serosa habe ich keine positiven Anhaltspunkte für eine Beziehung zur Heine-Medinschen Krankheit. Es sind sporadische Erkrankungen, die keinerlei Kontakt mit Poliomyelitiskranken gehabt hatten, und in deren Umgebung keine Fälle dieser Erkrankung aufgetreten waren. Daß damit deren Zugehörigkeit nicht ausgeschlossen ist, ist selbstverständlich. Bei den Pariser Fällen war, so viel ich sehe, bei keinem Patienten eine völlige Bewußtlosigkeit vorhanden, wie sie in unserem Fall 1 beschrieben ist. Im Gegenteil wird von einer Seite auf die Luzidität der befallenen Kinder aufmerksam gemacht; aber das scheint mir kein ausschlaggebendes Symptom zu sein. In zwei meiner Fälle fanden wir im Liquor eine Lymphozytose wie bei Poliomyelitis. Im dritten fehlte eine solche. Aber auch bei dem oben angeführten tödlich verlaufenen Fall inmitten einer Epidemie hat eine solche gefehlt. Die Erkrankungen setzten im Herbst ein, also zu einer Zeit, wo Poliomyelitisfälle aufzutreten pflegen.

Es handelte sich bei meinen Fällen augenscheinlich um infektiöse Erkrankungen; aber welcher Natur der Infektionserreger ist, läßt sich nicht sagen.

Zu besprechen sind nun noch allfällige Beziehungen der meningealen Reaktionen zu *Syphilis* und *Tuberkulose*.

Im Jahre 1920 hat *Lavergne* unter der Leitung von *Marfan* eine Dissertation veröffentlicht über Beziehungen hereditärer Syphilis zu den meningealen Reaktionen. Er berichtet über eine Anzahl von Fällen von gutartigen Meningitiden unbekannten Ursprungs, bei denen im Liquor eine positive Wassermannreaktion gefunden wurde.

Welche Bedeutung dieser positiven Wassermannreaktion im Liquor zuzuschreiben ist, ist unsicher. *Lavergne* selbst will daraus keineswegs mit Sicherheit auf hereditäre Syphilis schließen, aber es war ihm doch sehr auffällig, daß bei allen Fällen die Reaktion positiv war. Teilweise waren es übrigens Kinder, bei denen die syphilitische Heredität nicht zweifelhaft war, sei es, daß das Kind unzweifelhafte spezifische Stigmata aufwies, sei es, daß die Infektion von den Eltern zugegeben wurde. *Lavergne* stellt sich vor, daß die syphilitische Infektion im zentralen Nervensystem eine Disposition zum Auftreten meningealer Reaktionen schaffe.

Daß auch wir der individuellen Disposition eine gewisse Bedeutung beimessen, haben wir im ersten Teile unserer Arbeit ausgesprochen; doch darf der Faktor sicherlich nicht überschätzt werden.

In unseren Fällen haben wir nie den geringsten Anlaß gehabt, Syphilis als disponierendes Moment anzunehmen, und in den wenigen Fällen, bei denen wir die Wassermannsche Liquorreaktion haben vornehmen lassen, war sie negativ.

Auch Beziehungen zu *Tuberkulose* sind in Betracht zu ziehen.

Wir wissen jetzt, daß die tuberkulöse Meningitis in ihrem Verlauf stillstehen und so den Eindruck einer Heilung machen kann. Wie die Tuberkulose anderer seröser Häute, so kann auch die Tuberkulose der Meningen schubweise verlaufen, und es kann ein erster Schub unter dem Bild einer anscheinend gutartigen serösen Meningitis mit Lymphozytose im Liquor sich präsentieren. Daß solche Episoden auf tuberkulösen Schüben beruhen können, ist schon in zahlreichen Fällen durch den Befund alter Veränderungen in den Hirnhäuten bei der späteren Autopsie nachgewiesen worden.

In unseren Fällen konnten solche meningeale tuberkulöse Schübe ausgeschlossen werden.

Unsere Fälle 4 und 5 geben mir Veranlassung, noch kurz auf allfällige Beziehungen solcher akuter Meningitiden zu der *Meningitis cerebrospinalis* einzugehen.

Bei der Meningitis cerebrospinalis ist in der Regel der Liquor vom zweiten Krankheitstag an trübe und eitrig. Nur in den ersten 24 Stunden ist er in der Mehrzahl der Fälle klar. Man findet dann darin zahlreiche Meningokokken. Auch ältere unbehandelte Fälle können nach etwa 14tägiger Dauer wieder

klaren Liquor aufweisen, bei klinisch schwerem Verlauf. Ausnahmsweise soll man aber nach *Netter*[1]) auch Zerebrospinalmeningitiden beobachten können, die sich klinisch als akute Meningitiden entwickeln, und bei denen die Zerebrospinalflüssigkeit klar bleibt und während des ganzen Verlaufs der Krankheit nur Lymphozyten enthält.

Könnten unsere Fälle 4 und 5 vielleicht atypische Zerebrospinalmeningitiden sein?

Es ist sehr auffällig, daß im Fall 5 kurz vorher ein Geschwister des Patienten unter meningitischen Symptomen nach zweitägiger Krankheit gestorben war und im Fall 4 eine Dienstmagd der Familie, während unser Patient krank daniederlag, von schweren Hirnerscheinungen befallen wurde und nachher im Spital gestorben ist. Ein Zusammenhang dieser Erkrankungen mit unseren Fällen läßt sich kaum von der Hand weisen.

In unserem Fall 4 ergab die am vierten Krankheitstag ausgeführte Lumbalpunktion nicht nur klaren Liquor, sondern es konnten auch im Ausstrichpräparat wie kulturell keine Mikroorganismen nachgewiesen werden.

Dieser negative Kulturversuch schließt eine Genickstarre nicht aus; denn es ist bekannt, daß die Meningokokken während des Verlaufs der Krankheit ununterbrochen in der Arachnoidea und Lumbalflüssigkeit zugrunde gehen (*Kolle* und *Netter*), so daß deren Nachweis nicht immer gelingt.

Im Fall 5 ist keine Lumbalpunktion gemacht worden. Wir haben den Patienten erst 14 Tage nach Beginn der Erkrankung mit einem wenig charakteristischen Krankheitsbild zu sehen bekommen, so daß wir keine Diagnose stellen konnten, und über die so rasch tödlich verlaufende Meningitis bei dem Bruder des Patienten erhielten wir nur summarische Angaben.

Wie aus unserer Darstellung hervorgeht, besteht noch große Unklarheit über die Natur der hier besprochenen Erkrankungen. Die Ätiologie ist jedenfalls keine einheitliche. Wie die sekundären meningealen Reaktionen bei den verschiedensten Infekten in ähnlicher Erscheinungsform auftreten können, so werden auch die anscheinend primären Erkrankungen, die *Widal* gerade ihrer Unbestimmtheit wegen als „états méningés“ bezeichnet hat, verschiedenen infektiösen Ursprungs sein. Eine

---

[1]) *Netter*, La méningite cerebro-spinale. 1911.

Anzahl derselben dürfte durch das Virus der Heine-Medinschen Krankheit erzeugt werden.

Zur *Behandlung* möchte ich nur das bemerken, daß in zahlreichen Fällen die Lumbalpunktion ganz auffallend günstig wirkt. Bei mehreren meiner Patienten hat fast sofort nach der Lumbalpunktion die Krankheit eine günstige Wendung genommen. Diese Erfahrung ist auch von anderen gemacht worden, und *Caussade* und *Logre*, die drei einschlägige Fälle mitteilen, sprechen sich geradezu dahin aus, daß die Druckerhöhung im Subarachnoidalraum das Krankheitsbild beherrsche.

Die Lumbalpunktion ist also in keinem Fall zu unterlassen.

XXV.

(Aus der Basler Kinderklinik.)

# „Über larvierte Varizellen".

Von

Prof. E. WIELAND,

Basel.

Im allgemeinen gilt die Diagnose und die Differentialdiagnose der Varizellen für den Kundigen als leicht. Und sie ist es in der Regel auch, wenn wir von derjenigen Infektionskrankheit absehen, welche erfahrungsgemäß unter bestimmten Umständen eine weitgehende, obgleich rein äußerliche Ähnlichkeit mit Varizellen aufweisen kann, der *echten Variola*.

In ihrer mitigierten, gerne als *Variolois* bezeichneten Form, wie sie früher namentlich bei Vakzinierten, in den letzten zwei Jahren bei uns in der *Schweiz* aber auch bei Ungeimpften recht häufig und in allerlei Varianten (sog. *Variola modificata. Tièche!*) aufzutreten pflegt, kann Variola recht leicht mit Varizellen verwechselt werden.

Wegen der schwerwiegenden Konsequenzen, welche eine Verwechslung dieser beiden Krankheitsbilder mit sich bringt, nimmt die Besprechung der Differentialdiagnose zwischen Variola und Varizellen, speziell zwischen ausgesprochenen, mit reichlicher Blasenbildung einhergehenden Varizellen, und zwischen Variola von mitigierter und abortiver Form, von jeher in allen Lehrbüchern und amtlichen Erlassen einen breiten Raum ein.

In auffälligem Gegensatze hierzu wird der Differentialdiagnose zwischen Varizellen und zwischen einer Anzahl *anderweitiger, speziell kindlicher Hautaffektionen* ihres mehr theoretischen Interesses wegen eigentlich höchstens von seiten der Kinderärzte Beachtung geschenkt.

Nach *Sobotta (Pfaundler* und *Schloßmann.* 1. Aufl. Bd. I. 1906) ist mit Ausnahme des Pemphigus, speziell des Pemphigus neonatorum und der seltenen papulös-pustulösen Formen des

Erythema exsudativum multiforme, welche beiden Krankheiten ein Varizellenexanthem täuschend nachahmen können, ein Irrtum bei allen anderen Hautkrankheiten des Kindesalters ausgeschlossen. Ekzem, Impetigo, Akne, Sudamina usw. lassen sich trotz vorübergehender Ähnlichkeit mit Varizellen bei genauer Untersuchung stets leicht unterscheiden.

*Comby* (*Grancher*. Mal. de l'enfance, Bd. I, S. 204. 1897) führt außer Pemphigus und Erythema exsudativum multiforme, welch letztere Affektion er unter der Bezeichnung Prurigo varicelliforme *Hutchinson* ins Gebiet der Kinderurtikaria (Strofulus) rechnet (vgl. auch *v. Mettenheim-Varicellen* S. 268 im *Pfaundler* und *Schloßmann* Bd. II 1923), auch noch gewisse Formen von Impetigo contagiosa an als dritte Hautkrankheit, die gelegentlich von Varizellen täuschend nachgeahmt werde. „Dans quelques cas l'éruption varicelleuse a été si abondante et la desquamation si prononcée, que l'enfant présente de larges placards épais simulant l'impétigo“ (*Comby*. l. c. S. 264). Bezeichnenderweise fährt der Autor fort: „S'il n'y avait pas eu, au niveau de l'avant bras gauche deux vésicules typiques, on aurait fait le diagnostic d'impétigo.“ Damit ist der springende Punkt jeder Varizellendiagnose in der Tat scharf hervorgehoben. — Bei vorher gesunder Haut ist eben die Diagnose Varizellen, wie *Feer* (Lehrbuch, S. 561, 1912) treffend hervorhebt, „für den Kundigen nicht schwer“. Zwei bis drei charakteristische Bläschen genügen in manchen abortiven Fällen von Varizellen dazu völlig. „Recht schwer wird sie aber, wenn vorher schon eitriges oder papulöses Ekzem, Impetigo, Skabies usw. bestand, deren einzelne Elemente an sich Ähnlichkeit mit Varizellen zeigen, so daß dann leicht vereinzelte, dazwischen gestreute Varizelleneffloreszenzen verkannt werden“ (*Feer*, l. c.).

Das sind die Fälle, wo die richtige Diagnose oft erst durch *epidemiologische Momente* gesichert werden kann, indem gleichzeitig oder 14 Tage vorher oder nachher charakteristische Varizellenfälle in der Familie bzw. bei Spitalinfektionen im gleichen Krankensaal auftreten und retrospektiv die Varizellennatur der ersten Bläschenerkrankung sicherstellen. —

Nun sind aber in den letzten Jahren vereinzelte *abortive* Varizellenformen beschrieben worden, welche der Diagnose noch größere Schwierigkeiten bereiten, als die eben genannten, durch begleitende oder vorgängige andersartige Hauteruptionen verdeckten Varizellen. Trotz aller erschwerender Be-

gleitumstände pflegt in diesem letzteren Falle schon a priori ein größerer Teil der Körperoberfläche Sitz von Hautveränderungen zu sein, so daß deren plötzliches Aufflammen, zumal wenn von leichtem Fieber begleitet, stets auffallen und den Gedanken an einen frischen *spezifischen Infekt* nahelegen muß, der beim Nachweis des Bläschencharakters der Neueruption sich zur Diagnose Varizellen verdichten wird. — Anders bei gewissen *abortiven* Fällen mit lokalisiertem auf bestimmte Stellen der im übrigen völlig intakten Haut beschränktem Varizellenausschlag.

Hier kann unter Umständen die Diagnose völlig irre geleitet bzw. eine *rein lokale Bläschenaffektion der Haut von Herpescharakter vorgetäuscht* werden, die mit dem bekannten Krankheitsbild der polymorphen Kindervarizellen eigentlich nichts mehr gemein hat als den akuten, oft fieberhaften Beginn, die spontane Rückbildung und die hinterbleibende Immunität.

In derartigen Fällen haben wir wohl das Recht von „*larvierten*" Varizellen zu sprechen.

Im nachstehenden möchten wir einen bescheidenen Beitrag zu dieser Frage der *larvierten* Varizellen liefern.

Im Verlaufe des letzten Winters hatten wir zweimal unter Einschleppung von Varizellen in die Kinderklinik zu leiden. Die erste Hausepidemie zeigte nichts Auffälliges. — Um so mehr waren wir überrascht über den eigenartigen „larvierten" Charakter der zweiten. Beide Hausepidemien waren zeitlich ziemlich scharf voneinander geschieden und verdankten ihre Entstehung zwei, wahrscheinlich voneinander unabhängigen Infektionsquellen. Die erste Hausepidemie umfaßte bloß 3 Fälle und erstreckte sich auf die Zeit von Ende Januar bis Mitte Februar 1923. Die Ersterkrankung betraf ein Ekzemkind, das schon ¼ Jahr auf der Abteilung lag. Von diesem aus wurden genau 14 Tage später, und trotz sofortiger Evakuierung des Erkrankten, die zwei direkten Bettnachbarn angesteckt. Alle drei Kinder zeigten ein mittelstarkes, über den ganzen Körper „sternkartenartig" (*Heubner*) ausgebreitetes Varizellenexanthem von schönem Bläschencharakter, das schon nach acht Tagen nahezu völlig abgedörrt war. — An die sofortige Evakuierung der Erkrankten schloß sich die übliche dreiwöchige Zimmerquarantäne der übrigen Saalgenossen, nach deren glücklichem Ablauf wir die Varizellen für erloschen und eine weitere Infektionsgefahr für erledigt ansahen. Da trat eine Woche

später, vier Wochen nach Evakuierung des zuletzt Erkrankten, eine neue (vierte) Varizellenerkrankung im gleichen (desinfizierten) Saale auf (Fall I). Da uns keine weiteren Isolierungsmöglichkeiten zu Gebote standen, mußten wir uns wohl oder übel darauf beschränken, den betreffenden Krankensaal für weitere Aufnahmen zu sperren und die voraussichtliche Infektion der empfänglichen übrigen Saalgenossen abzuwarten. Da es fast lauter Kleinkinder waren, die Varizellen noch nicht gehabt hatten, ließ dieselbe nicht lange auf sich warten. Schon nach 10 Tagen erkrankte der Bettnachbar und dann kurz nacheinander drei weitere Kinder des betreffenden Saales; leider aber in der Folge auch noch zwei weitere, inzwischen neu eingetretene Säuglinge — (Fall VI und VII) — im Nachbarsaal.

Diese zweite Varizellenhausepidemie von im ganzen 7 Fällen erstreckte sich auf die Zeit von Mitte März bis Mitte April 1923. — Im Gegensatz zu dem typischen, voll ausgesprochenen Krankheitsbild der 3 Fälle der ersten Epidemie zeigte die Mehrzahl der Varizellenfälle der zweiten Epidemie ein atypisches und recht ungewöhnliches Verhalten.

Schon der erste Fall der zweiten Gruppe — (Fall I) —, ein 20 Monate altes Mädchen, das wegen florider Rachitis seit 2 Monaten auf der Kinderklinik war, und am 3. März 1923 plötzlich eine Abendtemperatur von 38,8 bekam, ließ dieses abgeänderte morphologische Verhalten erkennen. — Auf dem Körper des Kindes traten nur ganz vereinzelte, *kleinste* Varizellenbläschen auf, die ohne systematisches Suchen der Beachtung entgangen wären. Dafür bedeckte sich der vorher reizlose und kurzbehaarte Kopf mit einer Unzahl von Varizellen, die rasch eintrockneten und zu ausgedehnter Krustenbildung mit Verklebung der Haare Anlaß gaben. Behufs Reinhaltung der Kopfhaut und Entfernung der dicken Krusten war man zu Ölumschlägen und schließlich zu Abrasio des Haupthaares genötigt: eine sonst bei Varizellen unnötige Vorsichtsmaßregel.

Noch exquisiter trat die nämliche Prädilektion für die Kopfhaut bei den folgenden vier Erkrankungen zutage, die auffällig frühzeitig, nämlich 10 Tage (Fall II und III), bzw. 12 Tage (Fall IV und V), nach Ausbruch der Varizellen bei Fall I im gleichen Saale auftraten. Wir gestatten uns deren Verlauf nachstehend kurz zu skizzieren:

*Fall II.* M. M., 7 Monate alt, 6900 g schwer, rachitischer Säugling mit dyspeptischen Stühlen, manifester Spasmophilie — (Pfötchenstellung beider Hände und Füße) — und Anfällen von Stimmritzenkrampf. Eintritt 11. 2. 23.

Nach 4 Tagen Eiweißmilch mit Bromkalzium rascher Rückgang der Dyspepsie und der Anfälle. Ausheilung unter Malzsuppe und Phosphorlebertran. — Seit 24. 2. Temperaturen nie mehr über 37°. — Außer schwach positivem Chvostek kein Symptom von Spasmophilie mehr trotz Umsetzung auf drei Viertel Milch.

Am 13. März wurden bei der Visite auf der Scheitelhöhe beim Abtasten des Kopfes — (Kraniotabes!) — zufällig zwei derbe, stecknadelkopfgroße Erhabenheiten gefühlt, die anderen Tags zu einer feinen bräunlichen Kruste eingetrocknet waren. Daneben zwei weitere, frisch entstandene rötliche Knötchen. Da die Temperatur 36,8 nicht überschritt, das Kind sein gewöhnliches Verhalten zeigte und keinerlei andere Symptome, speziell keine Bläschen auftraten, schöpften wir keinen Verdacht.

Die Krustenbildung auf dem Kopfe nahm in den folgenden Tagen rasch an Ausdehnung zu, und unter Fieberanstieg bis 38,2° traten zwischen den feinen Krusten überall kleinste Abszeßchen — (keine Bläschen!) — auf. Am ganzen Körper zeigte sich indessen nichts Auffallendes. Der akut entstandene „impetiginöse Ausschlag“ auf dem bekannten Kopfe dauerte unter allmählich abnehmendem Fieber noch ca. 14 Tage und heilte dann spontan ab.

Ganz ähnlich verlief der gleichzeitig erkrankte *Fall III:* B. M., ein 6 Monate alter, 8 kg schwerer kräftiger Säugling, Bettnachbar des vorigen, der ebenfalls an Dyspepsie mit Spasmophilie litt und wegen „febriler Konvulsionen“ am 24. 2. eingewiesen worden war.

Unter gemischter milchfreier Kost und Phosphorlebertran war rascher Rückgang des Fiebers und aller Krankheitserscheinungen erfolgt. — Am 14. 3. Wiederanstieg der Temperatur auf 37,3. Auf dem behaarten Kopfe waren 3 kleinste Bläschen mehr fühl- als sichtbar und daneben eine feine Kruste. In den folgenden Tagen vermehrten sich die Krusten zwischen den Haaren. Daneben traten überall rote flache Papeln und dazwischen kleinste Furunkelchen auf unter Fieberanstieg bis 37,6. — *(Sog. Roseolae, varicellosae Thomas.)* — Eigentliche Bläschen, auf die täglich intensiv gefahndet wurde, waren so wenig wie im vorhergehenden Falle II mehr zu sehen, auf dem Kopfe so wenig wie am übrigen Körper, dessen Haut sich völlig glatt und reizlos präsentierte. — Auch dieses krustös papulöse „Kopfekzem mit impetiginösem Einschlag“ heilte unter allmählichem Rückgang der subfebrilen Temperatur spontan ab im Verlaufe von etwa 14 Tagen.

Inzwischen waren, schon 2 Tage nach Konstatierung des „Kopfausschlags“ bei diesen zwei Säuglingen, nämlich am 15. März gleichzeitig zwei weitere Insassen des betreffenden Saales unter ganz ähnlichen Umständen erkrankt. Erst durch diesen Umstand wurde unser Verdacht rege, es möchte sich bei sämtlichen Fällen um die gleiche Ursache, nämlich um abortive Varizellen handeln. Und dieser Verdacht wurde im weiteren Verlaufe unserer Beobachtung zur Gewißheit.

*Fall IV.* W. E., 20 Monate alt, war am 2. 2. 23 wegen hartnäckiger hochfieberhafter Pyelitis in die Kinderklinik eingewiesen worden. Das bloß 9 kg schwere, blasse Mädchen brach öfters und zeigte wochenlang und trotz energischer Urotropin- und Saloltherapie stark eiterhaltigen Urin — (Bact. coli) — und unregelmäßiges intermittierendes Fieber bis 39,4. — Am *15. März*

entdeckte man 2 helle, an Varizellenbläschen erinnernde Effloreszenzen auf dem behaarten Kopf. Schon folgenden Tages waren dieselben zu bräunlichen Krusten eingetrocknet; aber in der Umgebung zeigten sich bereits 3—4 frische Bläschen, die gleichfalls rasch eintrockneten. — *Am übrigen Körper nirgends Varizellenéffloreszenzen.* — Nach 10 Tagen waren die Effloreszenzen und Krusten auf dem Kopfe ohne jede Behandlung spontan wieder abgeheilt. Das Fieber hatte inzwischen seinen bisherigen unregelmäßigen Charakter beibehalten und dauerte unentwegt an. Auf den Verlauf der Pyelitis übte die Bläschenerruption auf dem Kopfe keinen Einfluß aus. Am *28. April* Austritt in häusliche Pflege mit nahezu normalem Urinbefund — (bloß noch vereinzelte Leukozyten). —

*Fall* V. G. L., 3 Jahre alt, ein 12900 g schwerer anämischer Rachitiker — (Rekonvaleszent von Pneumonie) — mit Neigung zu Bronchitis und zu dünnen Stühlen — (Hypazidität des Magensaftes!) — war am 31. Januar eingetreten. Mit Ausnahme vereinzelter abendlicher Temperatursteigerungen bis 37,6 in den ersten Tagen seines Spitalaufenthaltes Verlauf bisher völlig afebril bis zum *15. März.* An diesem Tage Abendtemperatur von 37,7. In der betreffenden Krankengeschichte heißt es unter diesem Datum wörtlich: „Pat. ist heute mürrisch, Konjunktivae, Mund- und Rachenschleimhaut und Tonsillen leicht gerötet. Auf dem behaarten Kopf 2 erbsengroße flache Krusten und 3 kleine helle Bläschen. Auf dem Rücken 2 kleinste rötliche Papeln mit erhöhtem Zentrum, die am folgenden Morgen wieder verschwunden sind — (abortive Varizellenbläschen vom Charakter der sog. *Roseolae varicellosae*[1]) wie im Falle III!).“ — Und weiter unter dem Datum des *18. März:* „Die 3 Bläschen auf dem behaarten Kopfe sind eingetrocknet. Überall ist die Kopfhaut mit gelblichen, feinen trocknen Krusten bedeckt. Sonst nirgends eine Andeutung von frischen Effloreszenzen, weder auf dem Kopf, noch am übrigen Körper. Abendtemperatur rektal gemessen = 37,4. Varizellen?.“

Im Anschluß an diesen Bläschenausschlag auf dem Kopf entwickelte sich in den folgenden Tagen eine fieberhafte Bronchitis mit Abendtemperaturen bis 38,5 — („zahlreiche feuchte, mittelgroßblasige Rasselgeräusche über den beiden hinteren unteren Lungenabschnitten bei sonorem Lungenschall und wenig gestörtem Allgemeinbefinden“.) — Endlich am *20. März* enthält die Krankengeschichte noch folgende Notiz: „Starker Husten bei abnehmendem Fieber (Abendtemperatur von 37,6) und bloß noch vereinzelte feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungen. Die Effloreszenzen, d. h. die Krusten auf dem behaarten Kopf sind vollständig verschwunden. Auch in der Folge haben sich nirgends frische Effloreszenzen gezeigt.“

Man wird uns zugeben müssen, alle vier eben angeführten Fälle zeigten derartig banale und uncharakteristische Erscheinungen auf dem behaarten Kopf, daß abgesehen vom leichten Begleitfieber gewiß niemand beim bloßen Anblick der vier Kinder auf den Gedanken gekommen wäre, es könnte sich hier

[1]) Unter Anomalien des Varizellenverlaufs erwähnt kürzlich auch *F. Rolly* wieder („Windpocken“ im Handbuch der Inneren Medizin von *Mohr* und *Stähelin*, Bd. I, 1911) diese schon von *Thomas* hervorgehobene seltene Modifikation des Varizellenexanthems, die sog. *Roseolae varicellosae.* Es handelt sich um ein Stehenbleiben des Exanthems auf dem Stadium der Papelbildung ohne Entwicklung zum Bläschen.

um Varizellen handeln. Schleimhauteffloreszenzen, welche im Falle ihres Vorhandenseins ein untrügliches differentialdiagnostisches Merkmal echter Varizellen bilden, weil solche bei keiner anderen bläschenförmigen Hautaffektion, wie Impetigo, Urticaria usw., vorkommen, fehlten vollständig. Selbst die bei Varizellen übliche initiale Temperatursteigerung war nicht konstant vorhanden. Im Fall II fehlte z. B. das Initialfieber ganz, bzw. es trat die Temperatursteigerung auf 38,2 erst in den späteren Krankheitstagen ein, augenscheinlich im Anschluß an die erfolgte Impetiginisierung des Exanthems (Pustelbildung!) — Ähnlich im Falle III. — Im Fall IV verdeckte das unregelmäßige pyelitische Fieber jeden, auf den interkurrenten Bläschenausschlag beziehbaren Temperaturanstieg. — Und im Fall V machten sich richtige Fiebertemperaturen eigentlich erst geltend beim Ausbruch der nachfolgenden Bronchitiskomplikation. Ohne unsere Kenntnis des Falles I, der neben seiner bläschenförmigen Kopfaffektion noch eine Anzahl Varizellenbläschen auf dem Rumpfe gezeigt hatte, überhaupt ohne die gesteigerte Aufmerksamkeit des gesamten ärztlichen und Pflegepersonals, das seit den unangenehmen Erfahrungen anläßlich der ersten Varizellenendemie (Quarantäne usw.) dauernd auf die frühzeitige Entdeckung weiterer frischer Varizellenfälle eingestellt blieb, hätten wir die Diagnose Varizellen bei den vier Fällen kaum gestellt. Vielmehr hätten wir uns zur Charakterisierung der Bläschen und Krusten auf den Köpfen der vier schwächlichen Rachitiker begnügt mit der bequemen Annahme einer Impetigo, oder eines „impetiginisierten Schweißfriesels", was um so näher lag, als zwei der Kinder (Fall II und III, die spasmophilen Säuglinge!) tatsächlich an profusen Kopfschweißen litten. —

Das plötzliche und annähernd gleichzeitige Auftreten der Bläschenaffektion bei vier Saalpatienten, das leichte Begleitfieber, der ebenso plötzliche und spontane Rückbildungsprozeß, alles das zusammengenommen befestigte unseren Verdacht auf Vorliegen *abortiver* Varizellen. Die letzten Zweifel an der Varizellennatur der impetigoartigen Kopfaffektion beseitigte aber erst das *epidemiologische* Verhalten: Am 26. und 28. März, also genau 14 Tage nach Ausbrechen der „Kopfvarizellen" bei Fall II und III zeigen sich nämlich die gleichen Erscheinungen auch bei zwei Kindern des Nachbarsaales. — Beide hatten Varizellen noch nicht gehabt, und mußten auf irgendeine indirekte Weise mit dem flüchtigen Kontagium angesteckt worden sein.

*Fall VI.* L. E., 7 Monate alt, war am 9. März, d. h. 6 Tage nach Wiederausbruch der Varizellen im Kleinkindersaal wegen Rachitis und Enteritis aufgenommen worden. Trotzdem der Säugling weder mit den Insassen noch mit dem Pflegepersonal des abgesperrten, immerhin benachbarten und durch eine Verbindungstür direkt kommunizierenden Kleinkindersaales in Berührung gekommen sein konnte, wurden am *26. März*, zunächst bei völlig normaler Temperatur (36,8), mehrere stecknadelkopf- bis erbsengroße, durchsichtige Bläschen auf dem Kopfe des Kindes entdeckt. Die Bläschen zeigten in der Mitte eine kleine Delle. Daneben fanden sich einige runde rötliche Papeln. Gleiche Bläschen und Papeln fanden sich tags darauf auch im Nacken, sowie auf dem Rücken, während die kopfständigen teilweise bereits wieder eingetrocknet waren. An der sicheren Varizellennatur des Ausschlags konnte somit in dem betreffenden Falle nicht gezweifelt werden. — Nach 5 Tagen war das spärliche aber charakteristische Varizellenexanthem abgelaufen, ohne daß sich die Temperatur je über 37,6 erhoben hätte.

Ganz gleich endlich *Fall VII,* Z. G., ein 18 Monate alter, wegen Otitis media von auswärts eingewiesener Knabe, der erst am 14. März, d. h. am Tage, an welchem im Kleinkindersaal bei Fall II und III sich die ersten, zunächst als Impetigo gedeuteten Erscheinungen auf dem Kopfe bemerkbar machten, in den erwähnten, vom Kleinkindersaal bloß durch eine Tür getrennten Nachbarsaal aufgenommen worden war. Wie bei Fall VI muß auch hier die Ansteckung auf indirektem Wege, und zwar unmittelbar beim Eintritt erfolgt sein. Denn schon am 28. März wurden bei der Morgenvisite die ersten 2 Bläschen und daneben eine braune Kruste auf dem vorher glatten Kopfe des Kindes bemerkt. Im Gegensatz zu Fall VI mit seinem ausgebreiteten Exanthem blieb der Ausschlag auch hier wieder, wie in den obigen 4 Fällen, auf die Kopfhaut beschränkt. Es entwickelten sich daselbst zwar noch 4—6 weitere Bläschen, die rasch eintrockneten. Am Rumpfe und an den Extremitäten blieb aber jede Blasenbildung aus. — Die bestehende Otitis erfuhr keine Änderung. Am 12. April wurde das Kind in häusliche Pflege entlassen.

Mit diesem Falle fand die zweite Varizellenhausendemie auf der Kinderklinik ihren Abschluß. Eine Endemie, gleich ausgezeichnet durch den durchgehend *abortiven* Charakter der einzelnen Varizellenfälle, als durch die ganz ungewöhnliche *Beschränkung* des abortiven Exanthems auf die *Kopfhaut* unter Freibleiben der Haut des übrigen Körpers (Fälle II—V u. VII).

Das *abortive* Verhalten zeigte sich nicht nur in der Spärlichkeit und in der Kleinheit der einzelnen Varizellenbläschen, sondern auch im rudimentären Verhalten des Exanthems selbst (Roseolae varicellosae Fall III, V und VI, ausgedehnte lokale Krustenbildung ohne merkliche vorgängige Blasenbildung).

Was aber das zweite Charakteristikum, nämlich die *Kopflokalisation* anbetrifft, so ist es uns nicht gelungen, in der uns zugänglichen Literatur eine ähnliche Beobachtung von *epidemisch gehäuften* Varizellenfällen mit *gleicher Lokalisation* des Ausschlags aufzufinden.

Zwar ist es eine bekannte, unter anderem schon von *Curschmann*[1]) hervorgehobene und sogar experimentell erhärtete Tatsache, daß bei *Variola* „diejenigen Stellen der Haut, auf welche vor Ablauf des Inkubationsstadiums mechanische oder chemische Reize gewirkt hatten, selbst bei äußerst spärlichem Ausschlage am übrigen Körper mit Pocken dicht besetzt zu sein pflegen“. Das gilt z. B. für Hautpartien unter reizenden Verbänden, eng anliegenden Kleidungsstücken, bei Säuglingen speziell für die durch Nässen gerötete Haut des Gesäßes und der Rückseite der Oberschenkel. — Und was hier für Variola gesagt wird, das gilt mutatis mutandis genau gleich auch für *Varizellen*. Schon *Thomas*[2]), *Henoch*[3]), *Comby* (l. c.), *v. Starck*[4]) und andere bringen Beispiele für dichteren Varizellenausschlag über „gereizten Hautpartien“. Nach *Feer*[5]) begünstigen warme Kleider (Transpiration), eng anliegende Verbände, Brustwickel, vor allem direkt hautreizende Mittel (Senfmehlapplikationen) eine überreichliche Varizellteneruption. Und *Th. Lotz*[6]) war in der Lage, auf Grund sorgfältiger Durchsicht der Krankengeschichten von 36 Varizellenhausinfektionen des *Basler Kinderspitals* aus den Jahren 1878 bis 1892 nachstehende drei Spitalbeobachtungen zu zitieren als Schulbeispiele *irregulärer Varizellenlokalisation* auf Grund vorgängiger Hautveränderungen:

1. 4jähriges Mädchen. 1878. *Am 1. November:* „10 Varizellenbläschen in der Leiste, wo früher ein Jodanstrich gemacht worden ist, sonst nirgends.“ Am *2. November:* „Zahlreiche neue“ Am *4. November:* „Weitere Zunahme, Zahl ca. 520.“

2. E. D. 3jähriger Knabe mit Tracheotomiewunde (nach dem Dekanülement). 21. November 1878: „Einige Varizellen.“ 22. November 1878: Heute mehr „besonders um die Wunde herum“.

3. K. E. 2jähriger Knabe mit Entzündung des l. Ellbogengelenks Mai 1888: Starke Eruption von Varizellen, „besonders am erkrankten Arm“.

Allein diese und andere, in der Literatur da und dort zer-

---

[1]) *Curschmann* in *Ziemßens* Handbuch der spez. Pathologie usw. 3. Aufl. Bd. II. 4. Teil. „Variola“.

[2]) *Thomas*, ebenda Bd. II. 2. Teil. „Varizellen“.

[3]) *Henoch*, „Vorlesungen über Kinderkrankheiten“. 8. Aufl. 1895.

[4]) *v. Starck*, „Zur Beeinflussung des Varizellenausschlags durch Hautreize“. Jahrb. f. Kinderh. Bd. II. 1900. S. 417.

[5]) *Feer*, Lehrbuch der Kinderheilkunde. l. c.

[6]) *Th. Lotz*, „Erfahrungen über Variola“. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. Nr. 20. 1894. S. 644.

streute Beobachtungen über irreguläre Exanthemlokalisationen beweisen im Grunde nichts anderes, als eine *Abhängigkeit der Intensität* des Varizellenausschlags von der wechselnden Beschaffenheit, bzw. *von einem vorausgehenden Reizzustand der Haut* an verschiedenen Körperstellen. — Von einer gleichzeitigen *Beschränkung* der Eruption auf solche Stellen ist nirgends die Rede. Vielmehr traten ja die Varizellenbläschen in den folgenden Tagen jeweilen auch am übrigen Körper auf, meist sogar in großer Anzahl, und der Ausschlag nahm seinen gewöhnlichen Verlauf, was gerade die drei von *Lotz* angeführten Beobachtungen aus dem *Basler Kinderspital* schön illustrieren.

Anders bei den Fällen unserer jüngsten Spitalepidemie. Das Bemerkenswerte an 5 von den 7 Fällen ist gerade die *dauernde Beschränkung* des Varizellenexanthems auf eine zirkumskripte Stelle (Kopfhaut), *die vorher keineswegs krankhaft gereizt war*, unter bleibender Verschonung des ganzen übrigen Körpers. — Die Folge war, daß die Diagnose eigentlich erst auf Grund der vorausgegangenen, sowie der zwei nachfolgenden Varizellenfälle, das heißt auf Grund der epidemiologischen Begleitumstände überhaupt möglich war.

Es ist dies ein Verhalten, das noch am ehesten an diejenigen vereinzelten Beobachtungen von atypischen Varizellen erinnert, die unter dem Bilde eines *Herpes zoster* verliefen. *J. v. Bokay*[1]) hat unseres Wissens zuerst in mehreren, zum Teil weit zurückliegenden Publikationen, sowie ganz kürzlich wieder durch seinen gegenwärtigen Primärarzt Dr. *v. Barabás*[2]) die Aufmerksamkeit der Fachgenossen gelenkt auf das Vorkommen von Herpes-Zoster-artigen Erkrankungen, die im Verlaufe und im ätiologischen Zusammenhang mit Varizellen auftreten und daher gleichsam als Äquivalent einer gewöhnlichen Varizellenerkrankung aufgefaßt werden durften.

In der *Schweiz* hat unlängst *Feer*[3]) einen derartigen Fall

[1]) *J. v. Bokay*, „Das Auftreten von Schafblattern unter eigenartigen Umständen“. Arch. f. Kinderheilkunde. 1892. — *Derselbe*, „Über den Zusammenhang der Ätiologie von Schafblattern mit gewissen Fällen von Zoster“. Wiener klin. Wschr. 1909. — *Derselbe*, „Über die Identität der Ätiologie der Schafblattern und einzelner Fälle von Herpes Zoster“. Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 89. 1919.

[2]) *Z. v. Barabás*, „Beiträge zu dem Zusammenhang des Herpes Zoster mit den Varizellen“. Jahrb. für Kinderheilkunde. 100. Bd. 50. H. 5. 1923.

[3]) *Feer*, „Varizellen und Herpes zoster“. Schweiz. med. Wschr. 1920. S. 41.

von Herpes zoster bei einem 9jährigen Knaben der *Zürcher Kinderklinik* beschrieben. — Gestützt auf die Erfahrungen von *Bokays* und auf Grund der epidemiologischen Verhältnisse bei seinem eigenen Fall — (Vorausgehen einer Varizellenerkrankung sowie Nachfolgen zweier Varizellenfälle jeweilen 14 Tage nach, bzw. vor Ausbrechen des betreffenden Herpes zoster!) — hält *Feer* die einheitliche Ätiologie beider Bläschenaffektionen, das heißt die echte Varizellennatur des von ihm beobachteten Herpes zoster für zweifellos erwiesen. Ähnlich *Stooß* in *Bern* (*Schweiz.* med. Wochenschr. 1922. S. 1275). — Ich selbst hatte bisher noch nie Gelegenheit zu einer einschlägigen Beobachtung. Zwar bekommen wir im *Basler Kinderspital* sowohl Herpes Zoster als Varizellen nicht ganz selten zu Gesicht, und erst kürzlich wieder hatten wir Gelegenheit, einen sehr hartnäckigen und schmerzhaften Herpes zoster bei einem 10 Jahre alten Spitalpatienten zu behandeln. Allein mit den angeführten Fällen der erst mehrere Wochen später auftretenden Varizellenhausepidemie stand *dieser* Herpes zoster in keinerlei ätiologischem Zusammenhang[1]). Auf Grund unserer obigen Erfah-

[1]) *Anmerkung.* Einfach und leicht ist die Diagnose *„Herpes zoster varicellosus"* allerdings nicht, sondern sie setzt viel kritische Überlegung seitens des Beobachters voraus. Beim Fehlen vorausgehender oder nachfolgender Varizellenerkrankungen in der Umgebung eines Patienten mit der fraglichen zosterartigen Hautaffektion vermag nichts deren eventuelle Varizellennatur zu erhärten. Die Diagnose steht völlig in der Luft. Man müßte schon zum wenig charakteristischen *Blutbild* oder zum Versuch einer *experimentellen Übertragung des Herpes-* (Varizellen-)*virus* seine Zuflucht nehmen (*Kling, Gyr, Tièche* u. a.), oder endlich zur *Komplementbindungsreaktion* — (*Cornelia de Lange.* Vgl. Klin. Wochenschrift. 1923. Nr. 19.) — um dessen wahre Natur festzustellen. Ein Vorgehen, das praktisch nicht immer möglich, zudem nicht einmal sehr aussichtsreich ist. — Aber selbst zu Zeiten einer grassierenden Varizellenepidemie ist man nur dann berechtigt, eine zufällige Herpes-zoster-Erkrankung mit dem Varizellenkontagium in einen ätiologischen Zusammenhang zu bringen, wenn wirklich ganz eindeutige epidemiologische Verhältnisse vorliegen. Das will sagen: Nicht nur muß eine *plausible* Infektionsmöglichkeit mit Varizellen, sondern es muß auch eine *entsprechend lange, d. h. genau 14tägige Inkubationszeit* bei dem Herpespatienten nachgewiesen sein. Am allerwichtigsten ist schließlich aber doch für die Diagnose das *Verhalten der individuellen Immunität.* Die Conditio sine qua non für die echte Varizellennatur eines beliebigen Herpes zoster bildet selbstverständlich das *Fehlen einer vorgängigen Varizellenerkrankung,* bzw. das *Erlangen bleibender Immunität gegenüber Varizellen durch die betreffende Herpeserkrankung.* Sind diese beiden Voraussetzungen in einem gegebenen Falle nicht erfüllt, so entfällt jede Berechtigung, den betreffenden Herpes irgendwie mit Varizellen in epidemiologische Verbindung zu bringen. Denn es ist doch klar, daß die

rungen bei „Kopfvarizellen“ können wir uns immerhin sehr gut vorstellen, daß es so gut wie auf dem Kopf, gelegentlich auch über anderen Körperteilen, beispielsweise auf Rumpf oder Extremitäten zu einer ähnlichen *isolierten Varizelleneruption* kommen kann, die dann dem zuerst von *v. Bokay* beschriebenen Krankheitsbilde eines Herpes zoster genau entsprechen müßte (*Varicella herpetiformis*). Das Wesentliche bei beiden Affektionen scheint uns die ausnahmsweise Lokalisation eines sonst diffusen Exanthems wie Varizellen auf ein ganz umschriebenes Hautgebiet zu sein.

Auch auf diese eigenartigen, unter dem Bilde eines Herpes zoster verlaufenden Varizellen paßt somit die von uns eingangs vorgeschlagene Bezeichnung „larvierte Varizellen“ wohl kaum weniger gut als auf unsere eigenen Beobachtungen von *Varicella herpetiformis Capillitii—(Kopfvarizellen)*—. Nur ist dieser Herpes zoster varicellulosus (*v. Bokay*) oder die *Varicella her-*

seltene und ätiologisch keineswegs einheitliche *(Jadassohn!)* Angioneurose Herpes zoster und die verbreitete Kinderkrankheit Varizellen gelegentlich einmal in der gleichen Familien- oder Spitalgemeinschaft, ja sogar beim gleichen Individuum nebeneinander vorkommen können, ohne daß aus diesem rein zufälligen Zusammentreffen zweier ätiologisch in der Regel ganz verschiedener Krankheiten irgendwelche wechselseitige epidemiologische Beziehungen zueinander abgeleitet werden können. — Aus diesem Grunde sollten diejenigen Beobachtungen von varizellenartigem Herpes zoster (z. B. die Beobachtung 7. *J. v. Bokays*, 6jähriger Knabe, der früher schon Varizellen durchmachte, sowie die Beobachtungen 5 und 6 bei *v. Barabàs*, wo Varizellen einem Herpes zoster beim gleichen Kind bald vorausgingen, bald nachfolgten), welche dem biologischen Grundgesetz der Dauerimmunität nach Überstehen von Varizellen oder einer herpesartigen Varizelleneruption zuwiderlaufen, aus der Diskussion gestrichen werden. Sie sind, so wenig wie die neuerdings von *Jakobi**), von *Dumontet***) u. a. publizierten einschlägigen Fälle, irgendwie beweiskräftig. Vielmehr drängt sich in allen derartigen Fällen die viel näherliegende Annahme auf eines *gewöhnlichen oder idiopathischen Herpes zoster*, der natürlich einen beliebigen Patienten genau gleichgut befallen kann, ob derselbe Varizellen bereits gehabt hat, oder nicht. Als Beispiel für ein derartiges, vom Autor sehr richtig beurteiltes Verhalten sei auf eine kürzliche Publikation von *Condat* (Archiv de médec. des enfants, No. 2, 1923) hingewiesen, wo 3 Varizellenfälle bei jüngeren Geschwistern beschrieben werden, die 17 Tage nach einer Herpes-zoster-Infektion der ältesten Tochter aufgetreten waren. Da letztere als Säugling Varizellen gehabt hatte, schließt der Autor folgerichtig auf eine rein zufällige Koinzidenz zwischen Herpes und Varizellen, „un fait qui ne tire son intérêt que des discussions récentes“. — Näher auf diesen Gegenstand einzugehen, liegt nicht im Rahmen unserer kleinen Mitteilung.

*) *Jakobi, O.*, Ztschr. f. Kinderheilk. Bd. 29. 1921.

**) *Dumontet*, Arch. de méd. des enfants. No. 25. 1922.

*petiformis,* wie wir ihn lieber nennen würden, bisher noch nie in epidemisch gehäufter Form wie unsere atypischen „*Kopfvarizellen*", sondern stets in Gestalt einer *isolierten Affektion* beschrieben worden. Hierin liegt zweifellos ein klinisches Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Affektionen, welches auch eine kürzliche, scheinbar etwas abweichende Beobachtung von *M. Frei* nicht zu verwischen imstande ist. — Diese Autorin publizierte nämlich unlängst aus der *Breslauer* Kinderklinik eine kleine Varizellenepidemie, der *zwei* Herpes-zoster-Fälle vorausgingen, wovon der letzte genau um 14 Tage, und hob dieser Gelegenheit die epidemiologische Bedeutung der *Multiplizität* dieser Herpes-zoster-Fälle für deren Varizellencharakter noch speziell hervor.

Da jedoch die beiden Herpes-zoster-Fälle klinisch sehr ungleichartig waren, und bloß je 6 Tage — (anstatt 14 Tage, entsprechend der Inkubationszeit der Varizellen!) —, auseinanderlagen, ist diese Beobachtung hierfür nicht beweiskräftig: zum mindesten der erste Herpesfall läßt sich unseres Erachtens doch nur sehr gezwungen zum zweiten, der im Verlaufe einiger Tage in eine generalisierte sehr varizellenähnliche Bläschenaffektion auf Bauch, Rücken und Gesicht ausartete, und gar nicht mehr zu den späteren *sicheren* Varizellenfällen in epidemiologische Beziehung bringen. — Ein zufälliges Zusammentreffen zweier *ätiologisch ganz ungleichwertiger* Herpesfälle, wenn nicht geradezu eine Verwechslung des generalisierten Herpes (Fall II) mit etwas ungewöhnlichen abortiven Varizellen ist doch eigentlich hier viel wahrscheinlicher. — Damit würde die Bedeutung dieser klinischen Beobachtung *Frei's* als Beweis für ein angeblich gehäuftes Vorkommen der Varicella herpetiformis einstweilen dahinfallen.

Im Gegensatz zur Varicella herpetiformis, welche auf Grund der bisher vorliegenden Publikationen in jeder Hinsicht, auch in bezug auf ihr *sporadisches* Auftreten ein treues Spiegelbild des idiopathischen Herpes zoster darstellt, handelte es sich nun bei dem von uns beobachteten Kopfexanthem um eine *Häufung gleichartiger Fälle.* Gerade diese Häufung der Fälle trug, neben dem charakteristischen epidemiologischen Verhalten, am meisten dazu bei, die Varizellendiagnose sicherzustellen, während die ungewohnte Beschränkung des betreffenden Exanthems uns zunächst nur verwirrte und unsicher machte.

Bei näherer Überlegung wird man aber auch dieser Kopf-

lokalisation des Bläschenausschlags, welche unsere Fälle auszeichnete, ihre ganz bestimmte Bedeutung zuerkennen müssen: Das *Kapillitium* bildet recht häufig den Ausgangspunkt, und neben Gesicht und Rumpf zweifellos eine der *Lieblingslokalisationen* des gewöhnlichen Varizellenexanthems. Wir können uns wenigstens kaum eines Varizellenfalles erinnern, bei welchem nicht im Verlaufe der Krankheit das eine oder das andere Varizellenknötchen auf dem Kopfe aufgetreten wäre. — Und in nicht wenigen, schwierig zu beurteilenden Fällen von bläschenförmigem Hautausschlag, z. B. bei gleichzeitigem Vorliegen von Strophulus- oder Impetigoeffloreszenzen, hat uns gerade die charakteristische Kopflokalisation einzelner Knötchen auf die richtige Spur gewiesen und die Diagnose „Varizellen" stellen lassen.

Das vorwiegende und in einigen Fällen ausschließliche Befallensein des behaarten Kopfes seitens des Varizellenausschlags bei den Opfern unserer zweiten Hausepidemie ist also sicherlich kein bloßer Zufall. Und wenn wir uns schließlich nach einer Erklärung umsehen für den ungewöhnlichen *„larvierten"* Charakter dieser 7 Varizellenfälle, so glauben wir der Wahrheit am nächsten zu kommen, wenn wir als deren mutmaßliche Ursache ein *Zusammentreffen folgender zwei Momente* anführen: 1. die Vorliebe jedes Varizellenexanthems für die behaarte Kopfhaut, das heißt das *Gesetz der Lieblingslokalisation;* 2. einen ungewohnt milden, *abgeschwächten Charakter* der betreffenden Epidemie und des betreffenden *Varizellenvirus* (spärliche, kleinste Bläschen, oft nur vom Aussehen der sogenannten Roseolae varicellosae, niedriges, oft völlig fehlendes Fieber, glatter Heilverlauf). —

Ob außer diesen beiden Momenten noch anderweitige, speziell vielleicht nervöse Einflüsse in Frage kommen für das elektive Verhalten der Kopfhaut gegenüber dem betreffenden Varizellenvirus lassen wir dahingestellt. Bei der verwandten Varicella herpetiformis, dem Herpes zoster varicellosus (*v. Bokay*), hat man allerdings von jeher, schon wegen deren morphologischer Übereinstimmung mit dem „idiopathischen" Herpes zoster bestimmte, freilich ätiologisch verschiedene Nerveneinflüsse verantwortlich gemacht für die Lokalisation und die Anordnung der Bläscheneruption. Man stellte sich vor, daß das auslösende Virus (bei Herpes zoster vulgaris oder idiopathicus unbekannte, etwa rheumatische oder infektiöse Giftstoffe, bei der Varicella herpetiformis *Feer, Netter, v. Bo-*

*kay, M. Frei* u. a. das echte Varizellenvirus!), bestimmte nervöse Elemente, namentlich gewisse Spinalganglien elektiv schädige, so daß eine entzündliche Reizung des sensiblen Nerven und in derem Gefolge eine Epithelnekrose mit Bläschenbildung im zugehörigen Hautgebiet — (*Blaschko, Jadassohn*) — auftrete, eben die Herpeseruption. Die Akzeptierung dieser nervösen Herpesgenese und deren Übertragung auf das Zustandekommen der umschriebenen Varicella herpetiformis (*v. Bokay*) hätte zur Folge, daß man Nerveneinflüssen mannigfachster Art inskünftig einen weit größeren Raum als bisher einräumen müßte, nicht nur für die Entstehung des einzelnen Varizellenbläschens, sondern auch für die Ausbreitung und die ungleiche Lokalisation des allgemeinen Varizellenexanthems, sowie überhaupt aller exanthematischen Infektionskrankheiten. — Außer dem wechselnden Tonus speziell des Gefäßnervensystems, der sicherlich beim Zustandekommen *aller* Hautausschläge eine maßgebende Rolle spielt, wäre z. B. eine *elektive* Schädigung oder Reizung *ganz bestimmter* Hautnervengebiete durch zirkulierende infektiöse Gifte denkbar, von welcher die wechselnde Ausbreitung und die Lokalisation gewisser Hauteruptionen und selbst fieberhafter Exantheme abhinge. — Das Hypothetische derartiger Annahmen liegt freilich auf der Hand.

Andererseits spielen eine Reihe greifbarer, teils mechanischer, teils biologischer Momente, z. B. *lokale Hautreize,* oder beim Fehlen solcher individuell wechselnde *Eigenschaften der Haut oder bestimmter Hautterritorien,* die sehr wohl morphologisch bedingt sein könnten, namentlich aber die *ungleiche Virulenz des jeweiligen Virus* eine anerkannte und zweifellos sehr bedeutungsvolle Rolle für die Lokalisation und Ausbreitung jedes Hautexanthems, ohne daß wir die Mitwirkung der Hautnerven dabei in Anspruch nehmen müssen. Auf eine *Vielheit ursächlicher Faktoren in diesem Sinne,* weit eher als auf hypothetische Nerveneinflüsse, glauben wir auch die umschriebene Bläschenlokalisation bei unseren larvierten Varizellenfällen zurückführen zu müssen.

Wir hatten den bestimmten Eindruck, daß im Zusammenhang mit dem ungewohnt milden Charakter der betreffenden zweiten Varizellenendemie sich das infektiöse Virus bei unseren sieben Hausinfektionen auffällig rasch erschöpft hatte. Wohl infolgedessen kam es zu einer abortiven Bläscheneruption, und zwar auf einer umschriebenen Körperpartie — (Kopfhaut) —, die als Prädilektionsstelle des Varizellenexanthems bekannt ist,

ohne Ausbreitung auf die übrigen, aus irgendeinem Grunde weniger prädisponierten Hautpartien. Für einen elektiven Einfluß bestimmter Haut- oder Gefäßnervenbahnen, also etwa des dritten Trigeminusastes auf die Ausbreitung der Varizelleneruptionen fehlten in den betreffenden Fällen positive Unterlagen. Nicht nur war die Affektion schmerzlos, sondern die spärlichen Kopfeffloreszenzen hielten sich auch an keine bestimmte Anordnung. Vielmehr fanden sich dieselben zerstreut auf der ganzen Kopfhaut, nicht gebunden an ein bestimmtes Nervengebiet. — Wer auf Grund dieses regellosen Verhaltens der abortiven Varizelleneruption, sowie auf Grund der epidemischen Häufung der fraglichen Fälle jede Beziehung zwischen unserer Beobachtung und zwischen den vereinzelt publizierten Beobachtungen von Herpes zoster varicellosus leugnen will, ist einstweilen kaum mit Sicherheit zu widerlegen. — Immerhin sei daran erinnert, daß sowohl die Zahl der Bläschen auf der Kopfhaut unserer Fälle als deren regellose Anordnung weit zurückblieb hinter dem, bei gewissen Fällen von *varizellösem* Herpes zoster in dieser Hinsicht beschriebenen Verhalten. Ausgedehnte Streuung und unregelmäßige Blasenbildung — (sogenannte *aberrierende Bläschen!*) — gehören nach *v. Bokay* geradezu zum charakteristischen Bilde dieses letzteren. Diese Merkmale dürften gegenüber dem gewöhnlichen oder idiopathischen Herpes zoster mit seiner streng reihenförmigen Anordnung des Bläschenausschlags sogar mit der Zeit eine gewisse *differentialdiagnostische* Bedeutung erlangen. — In dieser Hinsicht sei auf den bei *v. Bokay* abgebildeten Fall von *Fasal*, sowie auf die Beobachtung 14 von *v. Bokay selbst* hingewiesen — (l. c. 1919, S. 388—390) —, einen 8jährigen Knaben mit einem äußerst varizellenähnlichen Herpes generalisatus, dem sich die oben erwähnte, kaum weniger eindeutige Beobachtung II von *M. Frei* zwanglos anschließt.

Es ist zu erwarten, daß künftigen Beobachtern bei darauf gerichteter Aufmerksamkeit ähnliche *larvierte* Varizellenfälle, wie die von uns beschriebenen, mehrfach, ja noch oft begegnen werden. Es sollte uns wundernehmen, wenn aus der Häufung derartiger Beobachtungen nicht zugleich eine Bestätigung und weitere Klärung der noch umstrittenen ätiologischen Beziehungen zwischen Herpes zoster und zwischen Varizellen resultieren sollte. Und zwar eine Klärung im Sinne der Auffassung von *v. Bokays* von der *echten Varizellennatur* gewisser, selbstredend nicht aller Fälle von umschriebenem Blasenausschlag (Herpes zoster).

rande we-
n Einfluß
etwa des
arizellen-
re Unter-
dern die
eine be-
zerstreut
stimmtes
rhaltens
r epide-
wischen
izierten
vill, ist
merhin
uf der
eit zu-
lösem
lten.
- (so-
y ge-
Diese
dio-
igen
ge-
ser
al,
en
mit
m
h-

f



St.

